



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

Lymfooma koirilla – kirjallisuuskatsaus

*Omistajien näkemys
solunsalpaajahoidoista ja
niiden vaikutuksista
lymfoomaa sairastavien
koirien elämänlaatuun –
retrospektiivinen tutkimus*

*ELK Hanna Pihlman
Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
2009*



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution – Department Kliinisen hevös- ja pieneläinlääketieteen laitos	
Tekijä - Författare – Author Hanna Pihlman			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Lymfooma koirilla – kirjallisuuskatsaus Omistajien näkemys solunsalpaajahoidoista ja niiden vaikutuksista lymfoomaa sairastavien koirien elämänlaatuun – retrospektiivinen tutkimus			
Oppiaine - Läroämne – Subject Pieneläinten sisätaudit			
Työn laji - Arbetets art – Level Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma	Aika - Datum – Month and year 18.11.2009	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 61	
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Lymfooma eli imukudossyöpä on koirien kolmanneksi yleisin kasvainsairaus. Se saa alkunsa lymfosyyteistä. Suurimmalla osalla koirista lymfooma on fenotyypiltään B-soluista lähtöisin. Koirilla yleisin lymfooman muoto on multisentrinen lymfooma, jonka tyypillisin oire on suurentuneet imusolmukkeet. Lymfoomaa voidaan tavata primaarikasvaimena kuitenkin myös muissa elimissä kuten ruuansulatuskanavassa tai ihossa. Diagnostiikkaan voidaan käyttää apuna ohutneulanäytettä, jossa keskikokoiset tai suuret lymfosyytit hallitsevat solukuvaa. Lymfooman hoitoon käytetään solunsalpaajia ja se on yksi parhaiten solunsalpaajahoidon vastaavista kasvainsairauksista. Ilman hoitoa koirien keskimääräinen elinikä vaihtelee 4 viikosta 3 kuukauteen. Solunsalpaajahoidoilla noin 60 – 90 % koirista saavuttaa täydellisen remission ja keskimääräinen elinikä vaihtelee 6 – 12 kk välillä ja jopa 20 – 25 % hoidetuista koirista elää vielä kaksi vuotta hoitojen aloittamisen jälkeen. Merkittävimmät ennusteeseen vaikuttavat tekijät ovat lymfooman fenotyyppi sekä kliinisen leviämisyysluokan alaluokka. Lymfooman hoitoon on kehitetty useita erilaisia hoitoprotokollia, mutta yleisimmin käytettäviä lääkkeitä ovat doksorubisiini, syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoloni ja lomustiini. Koska solunsalpaajat vaikuttavat kaikkiin elimistön nopeasti jakautuviin soluihin, myös elimistön normaalit solut kärsivät hoidoista. Hoitojen aiheuttamat haittavaikutukset kohdistuvat useinmiten luuytimeen ja ruuansulatuskanavaan.</p> <p>Solunsalpaajien käyttö eläinten kasvainsairauksien hoidossa on Suomessa vielä melko harvinaista, ja pelko hoitojen aiheuttamista haittavaikutuksista saattaa vaikuttaa sekä eläinlääkäreiden että lemmikkien omistajien päätöksiin hoitojen aloittamisesta. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää solunsalpaajahoidojen aiheuttamia haittavaikutuksia ja koirien elämänlaatua hoitojen aikana sekä omistajien tyytyväisyyttä hoitoihin.</p> <p>Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä kyselytutkimuksena. Mukaan tutkimukseen valittiin omistajat, joiden koirien lymfoomaa oli vuosien 2004 – 2008 aikana hoidettu eläinlääkäriasema HauMaussa. Kaikkiaan kyselylomakkeita jaettiin 42 kappaletta, joista täytettynä palautettiin 35 kappaletta (vastausprosentti 83,30 %). Haittavaikutuksia ilmeni lähes kaikilla koirilla (97 %), mutta ne olivat aineiston mukaan suurimmaksi osaksi melko lieviä ja lyhytkestoisia. Yleisimpiin haittavaikutuksiin lukeutuivat väsymys ja apatia (54,30 %) sekä ruuansulatuskanavan oireet kuten oksentelu (51,40 %), ruokahaluttomuus (48,60 %) tai ripuli (45,70 %). Koirien elämänlaatu ei tilastollisesti parantunut hoitojen aikana verrattuna sairausaikaan ennen hoitoja. Omistajista 74,30 % oli täysin tyytyväisiä ja 22,90 % melko tyytyväisiä koiriensaan saamaan hoitoon. Omistajista 85,70 % olisi edelleen valinnut solunsalpaajahoidot kyseiselle lemmikilleen, mikäli olisi jälkikäteen saanut valita. Lisäksi tulevaisuudessa 91,40 % omistajista voisi hoidattaa muita lemmikkejään solunsalpaajilla, mikäli ne sairastuisivat johonkin kasvainsairauteen. Ennen hoitoja omistajia mietityttivät eniten haittavaikutukset ja ennuste. Näistä asioista omistajat olisivat myös toivoneet saavansa vielä enemmän tietoa hoitokäytäntien yhteydessä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords syöpä, kasvainsairaudet, lymfooma, solunsalpaajahoidot, koirien elämänlaatu			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Työn valvoja (professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) Valvoja Thomas Spillman Ohjaajat <u>Karoliina Autio</u> , Heikki Putro			

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO.....	7
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	8
2.1 Riskitekijät.....	8
2.2 Luokittelu.....	9
2.2.1 Luokittelu anatomisen sijainnin mukaan.....	9
2.2.2 Lymfooman fenotyyppi.....	10
2.2.3 Levinneisyysluokitus.....	10
2.3 Kliininen kuva ja erotusdiagnoosit.....	11
2.4 Paraneoplastiset syndroomat.....	13
2.5 Diagnostiikka.....	14
2.5.1 Kliininen tutkimus.....	14
2.5.2 Laboratoriolöydökset.....	15
2.5.3 Diagnostinen kuvantaminen.....	16
2.5.4 Sytologiset ja histologiset näytteet.....	17
2.6 Lymfooman hoito.....	20
2.6.1 Ennusteeseen vaikuttavat tekijät.....	20
2.6.2 Yleistä solunsalpaajista.....	22
2.6.3 Mitoosinestäjät – vinka-alkaloidit.....	23
2.6.4 Kasvainantibiootit.....	24
2.6.5 Alkyloivat aineet.....	25
2.6.6 Entsyymit.....	27
2.6.7 Hormonit.....	28
2.6.8 Haittavaikutukset.....	28
2.6.9 Hoitoprotokollat.....	34
3 TUTKIMUSOSA.....	36
3.1 Johdanto.....	36
3.2 Käytetty materiaali ja metodit.....	36
3.2.1 Tutkimuksen toteutus ja siihen hyväksytyjen koirien valinta.....	36
3.2.2 Tilastollinen analysointi.....	38
3.3 Tulokset.....	38
3.3.1 Yleistä sairastuneista koirista sekä käytetyistä hoitoprotokollista.....	38
3.3.2 Hoitojen aiheuttamat haittavaikutukset.....	39
3.3.3 Hoitojen vaikutus koirien elämänlaatuun.....	41

3.3.4 Omistajien suhtautuminen ja tyytyväisyys hoitoihin	43
3.4 Pohdintaa.....	45

Selityksiä käytetyille termeille ja lyhenteille

dermis = ihoon kuuluva, levyepiteelistä koostuvan pintakerroksen alla sijaitseva runsaasti verisuonitettu sidekudoskerros

ektooppinen = normaalista poikkeavassa paikassa sijaitseva esimerkiksi elin, rakenne tai toiminto

gammopatia = veren immunoglobuliinien lisääntynyt määrä

histiosyyttinen sarkooma = histiosyyteistä lähtöisin oleva pyörösolukasvain

humoraalinen = elimistön nesteiden mukana kulkeva

hyperplasia = solujen lukumäärän lisääntymisestä johtuva elimen tai kudoksen suurentuminen

iiris = silmän värikalvo

IL-1 = interleukiini-1, muun muassa magrofagiin erittämä valkosoluihin vaikuttava peptidi, joka aiheuttaa esimerkiksi kuumeen

markkeri = merkkiaine, jonka avulla solu voidaan tunnistaa

monoklonaalinen gammopatia = samasta solukloonista peräisin olevien immunoglobuliinien sairaaloinen lisääntyminen verenkierrrossa

multippeli myelooma = plasmakloneista lähtöisin oleva pahanlaatuinen krooninen luuytimen kasvainsairaus

myastenia gravis = autoimmuunisairaus, jossa tahdonalaisten lihasten hermo-lihasliitokset eivät toimi normaalisti

myelosuppressio = yleensä ohimenevä luuytimen tilapäinen toiminnan heikkeneminen

neuropatia = hermoston toimintahäiriö

parenkyymi = elimen peruskudos

pemphigus-taudit = ryhmä ihon autoimmuunisairauksia

p53-proteiini = solusyklin säätelyyn osallistuva proteiini, jonka puuttuessa tai vioittuessa solu pystyy jakautumaan DNA vaurioista huolimatta

ras-proteiini = solun jakautumista lisäävä proteiini, jonka liiallinen tuotanto johtaa hallitsemattomaan solujen proliferaatioon eli lisääntymiseen

regurgitaatio = mahansisällön takaisinvirtaus ruokatorveen

remissio = (mahdollisesti väliaikainen) taudin oireiden lieventyminen

SLE = systeeminen lupus erythematosus, autoimmuunitauti, jolle on tyypillistä mm. kasvojen ihottuma, niveloireet ja yleisvoimien heikkeneminen

telomeraasientsyymi = liittyy syöpäsoluissa DNA:han telomeerin kopioita, minkä seurauksena solun jakautuminen ei pysähdy lukuisista jakautumiskerroista huolimatta niin kuin normaalisti toimivissa soluissa, vaan jatkuu loputtomiin

TGF- β = transformoiva kasvutekijä eli kasvainsolujen tuottama proteiini, joka toimii solujen välisenä viestiaineena ja vaikuttaa solujen kasvuun ja erilaistumiseen

TNF- α = tuumorenekroositekijä-alfa, makrofagien tuottama proteiini, joka muun muassa aktivoi imusoluja ja aiheuttaa solujen tuhoutumista, erilaistumista ja jakautumista

1 JOHDANTO

Kasvainsairaudet ovat yksi yleisimpiä koirien ja kissojen sairauksia, joihin eläinlääkärit päivittäin törmäävät työssään. Niiden diagnostiikkaan tai hoitoon ei välttämättä panosteta riittävästi, koska ihmisillä on mielikuva, ettei kasvainsairauksia juurikaan voida hoitaa ja niiden ennuste on huono. Kirurgiaa tarjotaan jo melko paljon kasvainsairauksien hoitoon, mutta solunsalpaajahoitojen antaminen eläimille on Suomessa vielä harvinaista.

Lymfooma eli imukudossyöpä on lähtöisin elimistön lymfosyyteistä. Se on koirien kolmanneksi yleisin kasvainsairaus (Dorn et al. 1968). Kirurgia on hyvin harvoin ensisijainen lymfooman hoitomuoto, mutta sairaus on yksi parhaiten solunsalpaajiin vastaavista kasvainsairauksista koirilla (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Kasvainsairauksien lääkehoito jakaa mielipiteitä niin eläinlääkäreiden kuin lemmikkien omistajien keskuudessa. Monien taustatieto solunsalpaajahoidoista perustuu kuitenkin joko omakohtaiseen tai jonkun tuttavan kokemuksiin solunsalpaajahoidoista, eikä niinkään kokemuksiin eläinten hoidoista. Ihmisillä monien kasvainsairauksien hoito tähtää eliniän huomattavaan pidentämiseen tai jopa täydelliseen parantumiseen, minkä vuoksi hoidot ovat usein huomattavasti aggressiivisempi ja aiheuttavat enemmän haittavaikutuksia kuin eläimillä. Ihmisillä myös psyykinen tietoisuus kasvainsairaudesta voi lisätä hoitojen aiheuttamaa räsitusta.

Lisensiaatin tutkielma on jaettu kahteen osaan. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään lymfoomaa sairautena, sen diagnostiikkaa, hoitoa sekä hoidoissa yleisimmin käytettäviä solunsalpaajia ja niiden aiheuttamia haittavaikutuksia. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää omistajien tyytyväisyyttä hoitoihin, hoidoista aiheutuneita haittavaikutuksia sekä hoitojen vaikutusta koirien elämänlaatuun. Tutkimuksen toteutus ja tulokset on esitetty tutkimusosassa.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Riskitekijät

Mitään yksittäistä lymfooma aiheuttavaa tekijää ei tunneta, mutta lymfooma on pääasiassa keski-ikäisten ja vanhojen koirien sairaus. Sukupuolen ei ole todettu lisäävän merkittävästi sairastumisriskiä (Parodi, Wyers & Paris 1968; Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Useiden geneettisten ja ympäristöperäisten tekijöiden on puolestaan todistettu lisäävän sairastumisriskiä (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Geneettisistä tekijöistä rotua on pidetty yhtenä altistavana tekijänä (Couto 2003c; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Muun muassa boksereilla, rottweilereilla, kultaisillanoutajilla ja bullmastiffeilla on todettu suurempi alttius sairastua lymfoomaan (Priester & McKay 1980; Edwards et al. 2003). Sairastuneiden koirien genomeista on löytynyt useita eri kromosomimuutoksia sekä mutaatioita *p53-* ja *ras*-proteiineja koodaavissa geeneissä (Veldhoen et al. 1998, Mayr et al. 2003). Näiden samojen mutaatioiden on todistettu ihmisillä olevan taustalla monissa eri syöpätyypeissä (Isola 2003). Sairastuneiden koirien kudoksissa on löydetty myös lisääntyntä telomeraasientsyymiaktiivisuutta (Carioto et al. 2001; Yazawa et al. 2003). Lisäksi puutteellisesti toimivan immuunipuolustuksen on todettu suurentavan koirien riskiä sairastua lymfoomaan (Weiden et al. 1974; Keller 1992).

Ympäristötekijöistä muun muassa koirien asuminen teollisuusalueella ja omistajien maalien sekä liuottimien käsittely lisää koirien riskiä sairastua lymfoomaan (Gavazza et al. 2001). Muista ympäristötekijöistä rikkakasvien torjunta-aineiden (Blair 1990) ja voimakkaiden magneettikenttien (Reif, Lower & Ogilvie 1995) on epäilty lisäävän alttiutta sairastua lymfoomaan, mutta molemmat hypoteesit vaativat vielä lisäselvitystä (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Virusten yhteyttä lymfooman syntyyn ei ole pystytty koirilla osoittamaan (Moore & Ogilvie 2006), mutta retroviruspartikkeleita on löytynyt lymfoomaan sairastuneiden koirien kudoksista (Ghernati et al. 1999).

2.2 Luokittelu

Lymfooma voidaan jakaa eri luokkiin anatomisen sijainnin ja fenotyypin perusteella (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Lisäksi käytössä on kliinistä levinneisyyttä kuvaava luokitus.

2.2.1 Luokittelu anatomisen sijainnin mukaan

Anatomisen sijainnin mukaan lymfooma voidaan jakaa multisentriseen eli yleistyneeseen lymfoomaan, välikarsinan tai ruuansulatuskanavan lymfoomaan sekä muotoon, jossa lymfooma on primaarikasvaimena yksittäisessä elimessä lymfaattisen järjestelmän ulkopuolella (Couto 2003c; Vail & Young 2007).

Multisentrinen muoto on yleisin lymfooman muoto koirilla, ja sitä tavataan noin 80 %:lla lymfoomaan sairastuneista koirista (Hicks, Rappaport & Winter 1956; Vail & Young 2007). Tässä muodossa pinnalliset imusolmukkeet ovat suurentuneet ja joskus kasvainsoluja voidaan havaita myös sisäelimissä kuten pernassa ja maksassa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Kasvainsoluja voi olla myös luuytimessä tai rinta- ja vatsaontelon imusolmukkeissa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Välikarsinan ja ruuansulatuskanavan lymfooma ovat lähes yhtä yleisiä, ja molempia on noin 5 %:a koirien lymfoomista (Vail & Young 2007). Välikarsinan lymfoomassa kasvainsoluja voi olla sekä rintaontelon imusolmukkeissa että kateenkorvassa (Vail & Young 2007). Ruuansulatuskanavan lymfoomassa kasvainsolut ovat yleensä multifokaalisesti ja diffuusisti levinneet ohutsuolen limakalvon alaiseen kerrokseen ja limakalvon tukikerrokseen (Vail & Young 2007). Ruuansulatuskanavan lymfooma on yleisempää uroskoirilla (Priester & McKay 1980; Coyle & Steinberg 2004), ja bokserit ja shar peit ovat ylliedustettuina tässä lymfooman muodossa (Steinberg et al. 1995; Coyle & Steinberg 2004).

Loput 10 % lymfooman ilmenemismuodoista koostuvat lymfaattisen järjestelmän ulkopuolisista primaarikasvaimista. Näistä yleisin koirilla on ihomuoto (Couto 2003c), joka voidaan jakaa epiteliotrooppiseen tai nonepiteliotrooppiseen muotoon (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Näistä muodoista epiteliotrooppinen lymfooma on yleisempi koirilla (Moore, Olivry & Naydan 1994). Kaikille epiteliotrooppisen lymfooman muodoille on tyypillistä, että kasvainsolut ovat

pääasiallisesti ihon epiteelikerroksessa (Muller et al. 2001). Non-epiteliotrooppisessa lymfoomassa kasvainsoluja on myös epiteelin alaisessa dermiksessä ja subkutaanisessa kerroksessa (Muller et al. 2001). Lymfooma voi olla primaarikasvaimena koirilla myös muun muassa aivoissa, silmissä ja virtsarakossa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007).

2.2.2 Lymfooman fenotyyppi

Normaalisti elimistön puolustukseen osallistuvat lymfosyytit voidaan karkeasti jakaa kahteen eri pääluokkaan, B- ja T-soluihin (Sjaastad, Hove & Sand 2003). Molemmat solulinjat saavat alkunsa luuytimen kantasoluista, mutta T-solut siirtyvät kypsymään kateenkorvaan kun taas B-solut kypsyvät luuytimessä (Sjaastad, Hove & Sand 2003). B-solut osallistuvat elimistön puolustukseen tuottamalla vasta-aineita ja T-solut vastaavat soluvälitteisestä puolustuksesta (Sjaastad, Hove & Sand 2003). Immunohistokemiallisen värjäyksen avulla nämä kaksi eri solulinjaa pystytään erottamaan toisistaan.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että koirien lymfoomista noin 60 – 83 % on B-solulymfoomia (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). T-solulymfoomien osuus vaihtelee 10 – 38 % välillä eri tutkimuksissa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Molempien solulinjojen markkereita ilmaisevien lymfoomien osuus voi olla jopa 22 % kaikista koirien lymfoomista (Vail & Young 2007). Alle 5 % kaikista koirien lymfoomista on niin sanottuja nollasolu lymfoomia (*engl.* null-cell tumour) eli niiden solut eivät ilmaise kummankaan solulinjan markkereita (Vail & Young 2007).

2.2.3 Levinneisyysluokitus

Multisentriäinen lymfooma voidaan jakaa viiteen eri luokkaan anatomisen levinneisyyden perusteella ja kliinisten oireiden esiintyvyyden perusteella kahteen eri alaryhmään. Kliinisen levinneisyysluokituksen kriteerit on esitetty taulukossa 1. Sairastuneista koirista yli 80 %:lla levinneisyysaste on III tai IV (Vail & Young 2007).

Taulukko 1: Kliininen levinneisyysluokitus (Vail & Young 2007)

Luokka	Määritelmä
I	Lymfooma on vain yhdessä imusolmukealueessa tai vain yhdessä lymfaattisen järjestelmän elimistä (ei kuitenkaan luuytimessä).
II	Lymfooma on useassa imusolmukealueessa, mutta vain pallean etu- tai takapuolella.
III	Lymfooma on useassa imusolmukealueessa pallean molemmin puolin.
IV	Lymfooma on maksassa ja/tai pernassa (lymfooma voi olla lisäksi myös imusolmukkeissa).
V	Lymfooma on levinnyt luuytimeen ja/tai muuhun elinjärjestelmään/muihin elinjärjestelmiin tai verenkierrossa on kasvainsoluja. (Minkään alemman levinneisyysluokan (I-IV) määritelmien ei tarvitse täyttyä.)
Kaikki levinneisyysluokat on lisäksi jaettu alaluokkiin kliinisten oireiden esiintyvyyden perustella.	
a	Levinneisyysluokka ilman kliinisiä oireita.
b	Levinneisyysluokka, johon liittyy kliinisiä oireita.

2.3 Kliininen kuva ja erotusdiagnoosit

Lymfooman kliininen kuva riippuu paljon sen anatomisesta sijainnista ja levinneisyysasteesta (Vail & Young 2007).

Multisentrisessä muodossa koirilta löydetään kliinisessä tutkimuksessa suurentuneet imusolmukkeet (Couto 2003c; Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Imusolmukkeet voivat olla jopa 15-kertaiset terveeseen yksilöön verrattuna (Couto 2003c). Ne ovat usein kivuttomia palpoitaessa ja liikkuvat hyvin nahan alla (Couto 2003c). Mikäli kyseessä on



Kuva 1: Lymfadenopatia. Suurentunut leuanalusimusolmuke 4-vuotiaalla multisentristä lymfoomaa sairastavalla jackrusselinterrierillä. (Kuva: Laila Jokiniemi)

levinneisyysasteen IV lymfooma, koirilta voidaan palpatorisesti löytää suurentunut perna ja/tai maksa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a).

Multisentristä lymfoomaa sairastavilla koirilla kliiniset sairauden oireet melko harvinaisia ja usein hyvin epämääräisiä (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Oireina voi olla muun muassa syömättömyyttä, väsymystä, laihtumista, lisääntyntä juomista ja virtsaamista sekä kuumetta (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Vaaleat limakalvot voivat olla merkinä anemiasta, jonka taustalla voi olla paraneoplastinen syndrooma tai luuytimeen levinneen lymfooman aiheuttama panmyeloftiisi eli luuytimen surkastuminen (Vail & Young 2007). Lisäksi jopa noin 40 %:lla sairastuneista koirista voi olla muutoksia silmissä, kuten kasvainsolujen kertymistä iirikseen tai suonikalvontulehdusta (Swanson 1990; Vail & Young 2007).

Imusolmukkeiden suurentuminen eli lymfadenopatia on patologinen muutos, joka johtuu imusolmukkeiden hyperplasiasta tai tulehdus- tai kasvainsolujen tunkeutumisesta imusolmukkeisiin (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a). Suurentuneiden imusolmukkeiden taustalla oli lymfooma 63 %:ssa ja tulehdus vain noin 20 %:ssa tapauksista eräässä tutkimuksessa (Day & Whitbread 1995). Erotusdiagnooseina lymfoomalle voidaankin pitää kaikkia imusolmukkeiden suurentumista aiheuttavia bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioita, muita imusolmukkeisiin levinneitä kasvaimia, kuten karsinomia tai sarkoomia, eräitä immuunivälitteisiä tauteja, kuten SLE:ta tai pemphigus-tauteja, ja muita imusolmukkeissa esiintyviä pyörösoluisia kasvaimia kuten multippelia myeloomaa tai histiosyyttistä sarkoomaa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b; Vail & Young 2007). Luuytimeen levinneen lymfooman tärkeimmät erotusdiagnoosit ovat erilaiset leukemiat (Vail & Young 2007).

Välikarsinan lymfoomassa ja rintaonteloon levinneessä multisentrisessä lymfoomassa kliiniset oireet johtuvat rintaontelon imusolmukkeiden ja kateenkorvan suurentumisesta sekä mahdollisesta hyperkalsemiasta (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Oireina voi olla muun muassa hengitysvaikeuksia, nesteen kertymistä rintaonteloon, rasituksensietokyvyn alentumista, regurgitaatiota sekä yskää (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail, Young 2007). Välikarsinan suurentuneet imusolmukkeet voivat painaa etuonttolaskimoa, jolloin koirilla voi esiintyä turvotusta kaulalla, päässä ja eturaajoissa (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Oireyhtymää kutsutaan vena cava -syndroomaksi. Erotusdiagnooseina välikarsinan lymfoomalle voidaan pitää muita kyseisen alueen kasvaimia, kuten tymoomaa eli kateenkorvan kasvainta, kemodektoomaa eli suurten verisuonien läheisyydessä sijaitsevien kemoreseptoreiden kasvainta ja ektooppista kilpirauhasen

karsinoomaa, sekä kaikkia keuhkoihin granulomatoottisia muutoksia aiheuttavia tulehduksia ja kongestiivisia sydänvikoja (Vail & Young 2007).

Ruansulatuskanavan lymfoomassa koirilla voi esiintyä oksentelua, ripulia, ruuan imeytymishäiriötä ja laihtumista (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). Erotusdiagnooseina ruansulatuskanavan lymfoomalle voidaan pitää useita ruansulatuskanavan sairauksia (Vail & Young 2007). Esimerkiksi ruansulatuskanavan muut kasvaimet, mahasuolikanavan haavaumat, vierasesineet tai lymfosytääriskasvaimet ruansulatuskanavan tulehdus voivat aiheuttaa hyvin samankaltaisia oireita (Vail & Young 2007).

Lymfooman ihomuoto voi olla paikallinen tai yleistynyt (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003a; Vail & Young 2007). *Mucosa fungoides* eli yleisin epiteliotrooppisen lymfooman muoto ilmenee tyypillisesti kolmessa eri kliinisissä vaiheissa (Muller et al. 2001). Aluksi voi ilmetä vain ihon kutinaa, hilseilyä ja karvojen lähtöä, mutta sairauden edetessä iho alkaa punoittaa ja haavautua (Vail & Young 2007). Sairauden loppuvaiheessa haavautumat muuttuvat vakavammiksi ja iholle ilmestyy tyypillisiä plakkimuutoksia (Vail & Young 2007). Erotusdiagnooseina voidaan pitää allergioita, immuunivälitteisiä ihosairauksia kuten pemphigus-tauteja ja muita ihon kasvaimia (Muller et al. 2001).

2.4 Paraneoplastiset syndroomat

Paraneoplastisella syndroomalla tai oireyhtymällä tarkoitetaan oireita, jotka johtuvat kasvaimen erittämistä aineista ja ilmenevät muualla elimistössä kuin itse kasvaimessa tai sen välittömässä ympäristössä (Gaschen & Teske 2005). Hyperkalsemia ja anemia ovat yleisimmät lymfooman liitetyt paraneoplastiset syndroomat (Madewell & Feldman 1980; Weller 1985). Muita lymfoomaan liittyviä paraneoplastisia syndroomia ovat muun muassa syövän aiheuttama kuihtuminen, verihiutalekato, monoklonaalinen gammopatia, myastenia gravis ja erilaiset neuropatiat (MacEwen, Patnaik & Wilkins 1977; Vail et al. 1990).

Hyperkalsemian epäillään johtuvan kasvainsolujen tuottamasta proteiinista (*engl.* parathyroid hormone-related peptide, PTHrP), joka muistuttaa lisäkilpirauhashormonia (Rosol et al. 1992). Hyperkalsemia voi kuitenkin olla seurausta myös muista kasvaimen

tuottamista humoraalisista aineista, kuten IL-1:n, TNF- α :n, TGF- β :n ja vitamiini-D:n kaltaisista aineista (Vail & Young 2007).

Kliinisesti hyperkalsemia aiheuttaa lisääntyntä juomista ja virtsaamista, syömättömyyttä, laihtumista, lihasheikkoutta ja väsymystä (Gaschen & Teske 2005). Kliinisiä oireita ilmaantuu yleensä vasta, kun seerumin kalsium pitoisuus ylittää 3,5 mmol/l (Moore & Ogilvie 2006). Veren kalsiumpitoisuuden viitearvot ovat noin 2,20 – 3,10 mmol/l, mutta vaihtelevat laboratorio kohtaisesti. Korkea kalsiumpitoisuus voi lisäksi aiheuttaa munuaisten kalkkeutumista ja johtaa munuaisten vajaatoimintaan (Moore & Ogilvie 2006).

Hyperkalsemiaa todetaan noin 10 – 30 %:lla lymfoomaan sairastuneista koirista (Rosenberg, Matus & Patnaik 1991; Fournel-Fleury et al. 2002). Esiintyvyyteen vaikuttaa muun muassa lymfooman anatominen sijainti ja fenotyyppi. Hyperkalsemia yhdistetään useimmiten fenotyypiltään T-solu lymfoomaan ja anatomisen sijainnin perusteella useimmiten välikarsinan lymfoomaan (Rosenberg, Matus & Patnaik 1991; Fournel-Fleury et al. 2002). Tämä todennäköisesti selittyy sillä, että suurin osa välikarsinan lymfoomista on fenotyypiltään T-solulymfoomia (Ruslander et al. 1997).

2.5 Diagnostiikka

2.5.1 Kliininen tutkimus

Kliinisessä tutkimuksessa kaikki palpoitavissa sekä rektaalisesti tunnettavissa olevat imusolmukkeet käydään läpi (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Koiran vastetta solunsalpaajahoitoihin voidaan seurata paremmin, jos imusolmukkeiden koko on mitattu (Moore & Ogilvie 2006).

Vatsan palpaatiossa voi tuntua muun muassa suurentunut maksa ja/tai perna, suurentuneet vatsaontelon imusolmukkeet tai paksuuntunut suolenseinämä (Vail & Young 2007). Normaalista poikkeavat keuhkoäänät voivat puolestaan olla merkki rintaontelossa olevista muutoksista tai nesteen kertymisestä rintaonteloon (Vail & Young 2007). Myös silmät tulee tutkia tarkemmin, mikäli potilaalla on silmiin liittyviä oireita (Vail & Young 2007).

2.5.2 Laboratoriolöydökset

Verenkuv

Anemia on yleisin verenkuvaaan liittyvä muutos lymfoomaa sairastavilla koirilla (Madewell & Feldman 1980). Anemia on tyypillisesti lievä ja se on normosyyttinen ja normokrominen (Moore & Ogilvie 2006) eli punasolut kooltaan normaaleja ja niiden verenpunan pitoisuus on normaali. Lievää normosyyttistä anemiaa tavataan usein erilaisten kroonisten sairauksien yhteydessä (Gaschen & Teske 2005), ja yksistään se on harvoin merkinä lymfooman leviämisestä luuytimeen (Moore & Ogilvie 2006).

Verihiutalekatoa voidaan havaita noin 30 – 50 % sairastuneista koirista, mutta se aiheuttaa harvoin kliinisiä verenvuotohäiriöitä (Vail & Young 2007). Verihiutalekato, erityisesti yhdessä neutropenian eli neutrofiilien vähäisyyden kanssa, on usein merkki lymfooman leviämisestä luuytimeen (Moore & Ogilvie 2006). Se voi myös kertoa taustalla piilevästä immuunivälitteisestä verihiutalekadosta, fibriinihukka-oireyhtymästä (DIC) (Moore & Ogilvie 2006) tai pernan suurentumisesta johtuvasta verihiutaleiden hajoamisesta (Brooks & Catalfamo 2005).

Neutrofiliaa eli neutrofiilien lisääntynyttä määrää tavataan noin 25 – 40 %:lla ja lymfocytoosia eli lymfosyyttien lisääntynyttä määrää puolestaan noin 20 %:lla lymfoomaa sairastavista koirista (Vail & Young 2007). Valkosolujen erittelylaskennan avulla voidaan havaita mahdolliset verenkierrossa olevat epänormaalit valkosolut (Vail & Young 2007). Morfologialtaan epänormaalien valkosolujen esiintyminen verenkierrossa voi olla merkki lymfooman leviämisestä luuytimeen tai leukemiasta (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Mikäli verenkuvassa havaitaan muutoksia, jotka viittaavat siihen, että lymfooma on levinnyt luuytimeen, suositellaan potilaalta otettavaksi myös luuydinnäyte leukemian poissulkemiseksi (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Biokemialliset määritykset

Hyperkalsemian lisäksi lymfooma voi aiheuttaa muutoksia myös koirien seerumin proteiinipitoisuuksiin. Hypoproteinemiaa on tavattu erityisesti suolistoperäisessä lymfoomassa (Vail & Young 2007). Hyperproteinemisilla koirilla voidaan selvittää

mahdollisen taustalla olevan gammopatian vuoksi globuliinien pitoisuus ja klonalisuus (Vail & Young 2007). Monoklonaalista gammopatiaa esiintyy paraneoplastisena syndroomana noin 6 %:lla lymfoomaa sairastavista koirista (MacEwen, Patnaik & Wilkins 1977).

Urea- ja kreatiniinipitoisuuksien nousu voi olla merkinä lymfooman leviämisestä munuaiskudokseen, hyperkalsemian aiheuttamasta munuaisten vajaatoiminnasta (Vail & Young 2007) tai kuivumisesta. Maksaspesifisten entsyymien ja bilirubiinipitoisuuksien nousu voivat puolestaan olla seurausta lymfooman leviämisestä maksaan (Vail & Young 2007).

Virtsatutkimukset

Lymfoomaa sairastavien koirien immuunipuolustus on usein heikentynyt, ja ne sairastuvat helpommin erilaisiin infektioitauteihin kuten virtsateiden infektioihin (Moore & Ogilvie 2006). Koska infektio voi olla subkliininen, myös oireettomien koirien virtsa kannattaa viljellä (Moore & Ogilvie 2006). Virtsan tutkiminen antaa viitteitä myös mahdollisesta munuaisten vajaatoiminnasta (Vail & Young 2007).

2.5.3 Diagnostinen kuvantaminen

Rinta- ja vatsaontelon röntgenkuvausta käytetään lymfooman levinneisyysastetta määritettäessä (Moore & Ogilvie 2006). Pelkkä rintaontelon röntgenkuvaus usein riittää multisentristä lymfoomaa sairastavilla koirilla, koska ennusteen kannalta on enemmän merkitystä rintaontelon muutoksilla kuin levinneisyydellä maksaan ja / tai pernaan (Vail & Young 2007). Mikäli koiralla kuitenkin on kliinisiä oireita, jotka viittaavat ongelmaan jossakin vatsaontelon elimessä, on vatsaontelon kuvantaminen aiheellista (Vail & Young 2007).

Noin 60 – 75 %:lla multisentristä lymfoomaa sairastavista koirista löydetään muutoksia rintaontelon röntgenkuvissa (Blackwood, Sullivan & Lawson 1997, Starrak et al. 1997). Yleisimmät löydökset ovat suurentuneet rintaontelon imusolmukkeet, lymfooman leviäminen keuhkokudokseen sekä nesteiden kertyminen rintaonteloon (Blackwood, Sullivan & Lawson 1997, Starrak et al. 1997). Vatsaontelon röntgenkuvissa havaitaan usein maksan ja pernan sekä lantion alueen imusolmukkeiden (*engl.* sublumbar

lymphnodes) suurentuminen (Blackwood, Sullivan & Lawson 1997). Näitä muutoksia havaitaan noin 50 %:lla multisentristä lymfoomaa sairastavista koirista (Blackwood, Sullivan & Lawson 1997).

Ultraäänitutkimus voi olla tarpeellinen diagnosoitaessa ruuansulatuskanavan, maksan ja pernan lymfoomaa (Vail & Young 2007). Pernaan levinneessä lymfoomassa parenkyymi on ultraäänessä kauttaaltaan normaalia kaikuharvempi ja siinä on kaikuharvoja tai kaiuttomia tarkkarajaisia 0,4 – 3 cm:n alueita (Wrigley et al. 1988). Maksan tutkimiseen ultraääni ei sovellu yhtä hyvin, koska lymfooman aiheuttaman muutokset maksassa sulautuvat osaksi maksan parenkyymiä ja ovat vaikeammin erotettavissa (Moore & Ogilvie 2006). Ultraäänitutkimus mahdollistaa myös ohutneulanäytteen oton vatsaontelon elimistä lymfooman diagnosoimiseksi (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b).

2.5.4 Sytologiset ja histologiset näytteet

Lymfooma voidaan diagnosoida sytologisesta tai histologisesta näytteestä (Couto 2003c; Vail & Young 2007). Sytologisella näytteellä tarkoitetaan solunäytettä eli ohutneulanäytettä ja histologisella näytteellä kudoksenäytettä, joka voi olla esimerkiksi paksuneulanäyte tai kokonainen imusolmuke.

Seuraavassa kappaleessa on käsitelty ohutneulanäytteen ottoa, koska se on erittäin yksinkertainen menetelmä lymfooman diagnosoimiseksi eikä vaadi mitään erityisvälineitä. Eläintä ei myöskään yleensä tarvitse rauhoittaa näytteenottoa varten. Näin ollen se on kustannuksiltaan paljon edullisempi kuin histologiset näytteet.

Ohutneulanäytteen otto, käsittely ja tulkinta

Mikäli näyte otetaan pinnallisista kohteista, kuten imusolmukkeista, aluetta ei tarvitse valmistella ennen näytteen ottamista (Couto 2003b). Jos näyte otetaan ruumiinonteloista, karvat ajellaan ja pistokohta desinfioidaan (Couto 2003b).

Näytettä ei kannata ottaa eri ärsykkeisiin helposti reagoivista imusolmukkeista, kuten leuanalusimusolmukkeista (*l. submandibulares*) (Raskin 2001; Vail & Young 2007.). Mikäli on mahdollista, näyte tulee ottaa esimerkiksi lavan edessä sijaitsevasta (*l. subscapulares*) tai polvitaipteen (*l. poplitei*) imusolmukkeesta (Raskin 2001; Vail &

Young 2007). Ohutneulanäytettä ei tule myöskään ottaa voimakkaasti suurentuneesta imusolmukkeesta, mikäli vähemmän suurentuneita imusolmukkeita löytyy, koska voimakkaasti suurentuneiden imusolmukkeiden keskusta on usein kuolioitunut ja verinen (Raskin 2001). Mikäli näyte kuitenkin joudutaan ottamaan voimakkaasti suurentuneesta imusolmukkeesta, tulee neula asettaa siten imusolmukkeeseen, että vältetään ottamasta näytettä imusolmukkeen keskiosista (Raskin 2001).

Näytteenotossa neulana voidaan käyttää esimerkiksi 23 – 25 G:n neulaa (Couto 2003b), jota liikutetaan kohteessa useassa eri kulmassa (Meyer 2001). Tämän jälkeen neulan sisältö ruiskutetaan objektilasille käyttäen ruiskua apuna (Couto 2003b). Näyte voidaan ottaa myös niin sanotulla aspiraatiotekniikalla, jossa neula kiinnitetään esimerkiksi 5 tai 10 ml ruiskuun (Meyer 2001). Neula pistetään haluttuun kohteeseen ja aspiroidaan muutama kerta, jonka jälkeen vaihdetaan kulmaa ja aspiroidaan uudelleen (Couto 2003b, Meyer 2001). Vedettäessä neulaa ulos kohteesta aspirointi tulee lopettaa, jotta ei aspiroitaisi esimerkiksi verta tai ilmaa näytteeseen (Couto 2003b). Näytteenotto ilman aspiraatiota on esitetty kuvasarjana kuvassa 2.

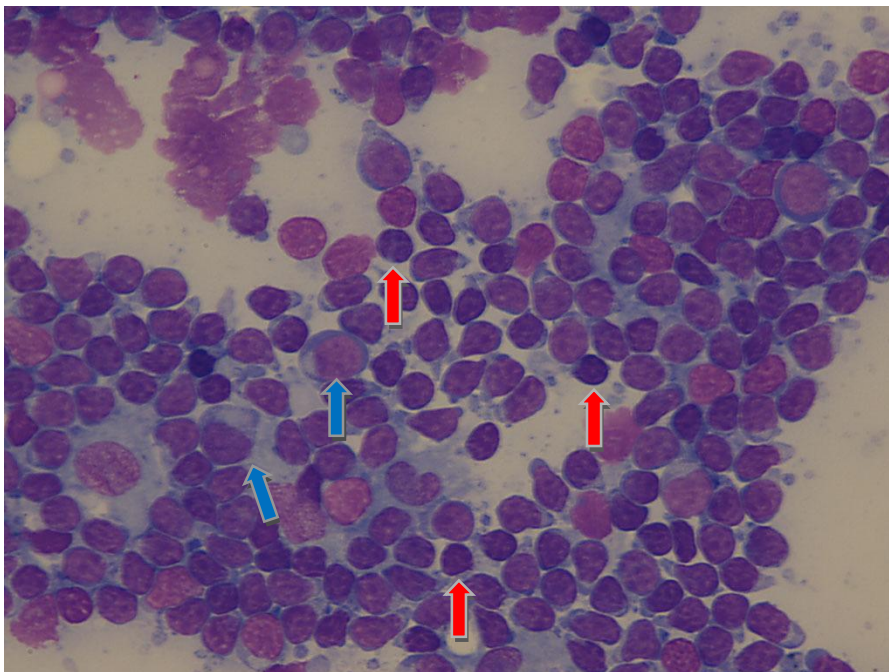
Kypsymättömät lymfosyytit ovat herkkiä hajoamaan, joten näyte levitetään varovasti käyttäen apuna toista objektilasia (Raskin 2001). Levittämisen jälkeen näyte kuivataan välittömästi esimerkiksi hiustenkuivaajalla (Raskin 2001). Mikroskooppista tarkastelua varten näytteen värjäämiseen voidaan käyttää muun muassa MGG- tai Diff-Quick® -värjäystä (Meyer 2001). Imusolmukkeesta otetun ohutneulanäytteen tulkinta on esitetty taulukossa 2 ja kuvissa 3 ja 4 on esitetty normaalille imusolmukkeelle sekä lymfoomalle tyypillinen solukuva.



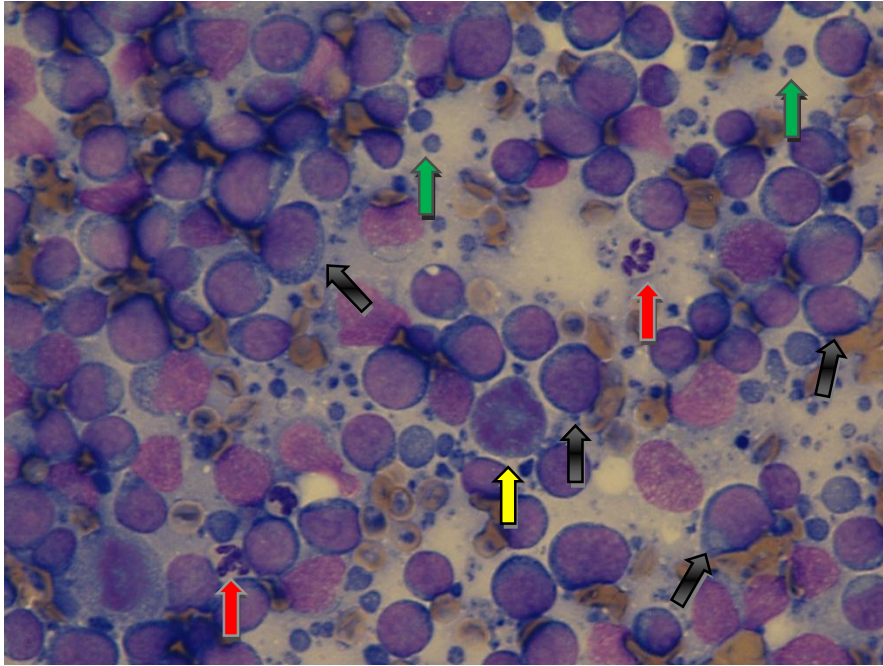
Kuva 2: Ohutneulanäytteen ottaminen ilman aspiraatiota. Kuvissa on käytetty havainnollistamisen vuoksi normaalia suurempaa neulaa. (Kuvat: Hanna Pihlman)

Taulukko 2: Imusolmukkeesta otetun sytologisen näytteen tulkinta (Raskin 2001).
 \emptyset = solun halkaisija.

	Pienet lymfosyytit	Keskikokoiset ja suuret lymfosyytit	Kypsät plasmaselut
Solujen tunnusmerkit	<ul style="list-style-type: none"> - \emptyset 1 – 1,5 x punasolu - voimakkaasti värjäytyneitä - tiheästi pakkautunut kromatiini - ei tumajyvistä näkyvissä - vähän solulimaa - pitkälle erikoistuneita soluja 	<ul style="list-style-type: none"> - \emptyset 2 – 3 x punasolu - kevyt, diffuusi kromatiinikuvio - tumajyvänen voi olla näkyvissä - paljon basofiilista solulimaa 	<ul style="list-style-type: none"> - tiiviisti pakkautunut kromatiini - tuma usein solun reunalla - runsaasti erittäin basofiiliseksi värjäytynyttä solulimaa
Terve imusolmuke	- 90 % solupopulaatiosta	- 5 – 10 % solupopulaatiosta	- yksittäisiä
	<ul style="list-style-type: none"> - yksittäisiä magrofageja, syöttösoluja ja neutrofiileja voidaan löytää - taustalla voi näkyä jonkin verran noin verihiutaleiden kokoisia basofiilisia kappaleita, jotka ovat peräisin hajonneista lymfosyyteistä 		
Lymfooma	- muodostavat vähemmistön solupopulaatiosta	- 60 – 90 % solupopulaatiosta	- ei yleensä löydetä
	<ul style="list-style-type: none"> - basofiilisia kappaleita löytyy huomattavasti enemmän kuin terveestä imusolmukkeesta otetusta näytteestä, koska keskikokoiset ja suuret lymfosyytit hajoavat pieniä lymfosyyttejä helpommin 		



Kuva 3: Ohutneulanäyte normaalista imusolmukkeesta. Solukuvaa hallitsevat pienet kypsät lymfosyytit (punaiset nuolet), lisäksi kuvassa on yksittäisiä plasmaseluja (siniset nuolet). (Kuva: ELTDK, Keskuslaboratorio)



Kuva 4: Ohutneulanäyte lymfoomaa sairastavan koiran imusolmukkeesta. Solukuvaa hallitsevat suuret ja keskikokoiset lymfositit (mustat nuolet). Rikkoutuneista lymfositteistä peräisin olevat basofiiliset kappaleet on merkitty vihreillä nuolilla. Lisäksi kuvassa on nähtävissä mitoosi (keltainen nuoli) sekä neutrofiilejä (punaiset nuolet). (Kuva: ELTDK, Keskuslaboratorio)

2.6 Lymfooman hoito

Lymfooman hoitoon käytetään ensisijaisesti solunsalpaajia ja se on yksi parhaiten hoitoihin vastaavista kasvainsairauksista koirilla (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b). Vaikka hoito harvoin on parantava, nykyisillä hoitoprotokollilla noin 60 – 90 % koirista saavuttaa täydellisen remission (Vail & Thamm 2005). Keskimääräinen elinikä hoidetuilla koirilla on noin 6 kuukaudesta vuoteen, ja 20 – 25 % on elossa 2 vuotta hoitojen aloittamisen jälkeen (Vail & Thamm 2005). Ilman solunsalpaajahoidoja koirien ennuste on huono, ja koirat elävät keskimäärin 4 – 12 (Brick, Roenigk & Wilson 1968; Moore, Ogilvie 2006).

2.6.1 Ennusteeseen vaikuttavat tekijät

Monista lymfooman ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä tärkeimmiksi ovat osoittautuneet fenotyyppi ja kliinisenlevinneisyysasteen alaluokka (Vail, Thamm 2005).

B-solulymfoomaa sairastavat koirat saavuttavat todennäköisemmin täydellisen remission ja niiden remission ja eliniän on todettu olevan pidempi kuin T-solulymfoomaa sairastavilla koirilla (Ruslander et al. 1997, Williams et al. 2004).

Levinneisyysasteen alaluokalla (a vs. b) on todettu selkeä yhteys remission pituuteen ja hoitojen aloittamisen jälkeiseen elinikään (Baskin, Couto & Wittum 2000; Williams et al. 2004). Koirilla, joilla on kliinisiä oireita (alaluokka b), on huonompi ennuste kuin oireettomilla (alaluokkan a) (Baskin, Couto & Wittum 2000; Williams et al. 2004). Eräässä tutkimuksessa osoitettiin, että ruokahaluttomuudesta kärsivät koirat saavuttivat harvemmin täydellisen remission kuin koirat, joilla oli normaali ruokahalu (Morrison-Collister et al. 2003). Myös ruokahaluttomuus hoitajakson lopulla, kun täydellinen remissio oli saavutettu, vaikutti negatiivisesti elinikään (Morrison-Collister et al. 2003). Levinneisyysluokan vaikutuksesta ennusteeseen on saatu hyvin erisuuntaisia tuloksia useissa eri tutkimuksissa (Squire et al. 1973; Baskin, Couto & Wittum 2000; Jagielski et al. 2002).

Pienien koirien (< 15 – 18 kg) on muutamissa tutkimuksissa todettu vastaavan paremmin hoitoihin kuin suurikokoisten koirien (Moore et al. 2001; Garrett et al. 2002). Osittain tämän positiivisen vaikutuksen uskotaan johtuvan siitä, että pienet koirat saavat suhteessa suurempia annoksia, koska solunsalpaajien annostelu perustuu elimistön pinta-alaan (Price & Frazier 1998).

Kasvainsolujen resistenssi solunsalpaajia kohtaa johtuu pääasiassa niin sanotusta *mdr*-geenistä (*engl.* multiple drug resistance gene), joka tuottaa solujen pintaa *gp170*-proteiinia (Moore & Ogilvie 2006). Tämä pumppuproteiini kykenee poistamaan solulimasta ja solukalvolta monia solunsalpaajia, jolloin näiden pitoisuudet solussa voi jäädä liian pieneksi (Elonen & Järviluoma 1998a). Koirien, joiden kasvainsolut ilmensivät *gp170*-proteiinia, keskimääräinen elinikä oli lähes viisi kuukautta lyhyempi kuin koirien, joiden soluista ei löytynyt kyseistä proteiinia (Bergman, Ogilvie & Powers 1996, Lee et al. 1996). Ennen solunsalpaajahoitoja annetun glukokortikoidilääkityksen on todistettu lyhentävän huomattavasti remission kestoa ja diagnoosin jälkeistä elinikää verrattuna koiriin, jotka eivät ole saaneet glukokortikoideja ennen solunsalpaajahoitoja (Price et al. 1991; Piek, Rutteman & Teske 1999). Ihmisillä ennen solunsalpaajahoitoja annetun glukokortikoidilääkityksen on aiheuttanut kasvainsolujen muuttumista multiresistenteiksi solunsalpaajia kohtaan (Moore & Ogilvie 2006). Glukokortikoidit voivat myös aiheuttaa osittaisen remission ja siten peittävät taudin todellisen asteen diagnosointivaiheessa (Moore & Ogilvie 2006).

Koirat, joilla lääkkeiden annosta jouduttiin pienentämään haittavaikutusten vuoksi, elivät eräessä tutkimuksessa pidempään kuin koirat, joiden annosta ei pienennetty (Morrison-Collister et al. 2003). Koirat, joiden annos pienennettiin, elivät keskimäärin 13 kuukautta ja 54 % niistä oli elossa vuoden kuluttua hoitojen lopettamisesta. Vastaavasti koirat, joiden lääkitystä ei pienennetty, elivät keskimäärin 4 kuukautta ja vain 14 % oli elossa vuoden kuluttua hoitojen päättämisestä (Morrison-Collister et al. 2003). Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että haittavaikutuksia saavilla eläimillä solunsalpaajien pitoisuus on hyvin lähellä suurinta mahdollista pitoisuutta, joka hoidoilla voidaan turvallisesti saavuttaa (Morrison-Collister et al. 2003).

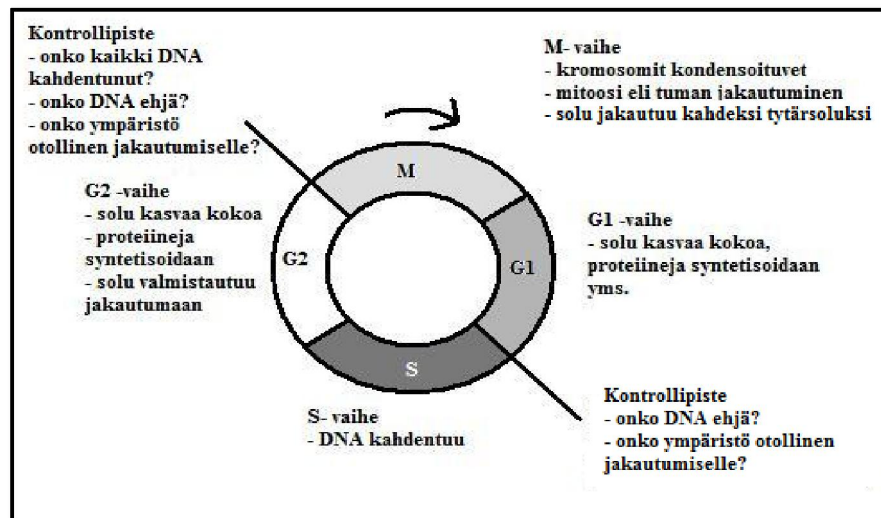
Eräessä tutkimuksessa koirilla, jotka saivat solunsalpaajista ruuansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia, oli lyhyempi elinikä kuin sellaisilla koirilla, joilla niitä ei ilmennyt (Baskin, Couto & Wittum 2000). Tämän uskottiin ainakin osittain johtuvan siitä, että omistajat saattoivat päätyä aikaisemmin eutanasiaan, mikäli koiran elämänlaatu kärsi haittavaikutuksista (Baskin, Couto & Wittum 2000).

2.6.2 Yleistä solunsalpaajista

Solunsalpaajat voidaan jakaa vaikutusmekanismien perusteella eri ryhmiin (Elonen 2007). Useimmat solunsalpaajat vaikuttavat kasvainsoluihin estämällä niiden jakautumista, ja vain harva lääke vaikuttaa tehokkaasti lepovaiheessa oleviin soluihin (Elonen 2007). Tällaisia non-faasispesifisiä solunsalpaajia, joiden toiminta ei ole riippuvainen solun jakautumisvaiheesta, ovat muun muassa alkyloivat aineet (Elonen & Järviluoma 1998c). Faasispesifiset solunsalpaajat, kuten vinka-alkaloidit, puolestaan pystyvät vaikuttamaan vain tietyssä jakautumisvaiheessa oleviin soluihin (Elonen & Järviluoma 1998c). Solun jakautumisvaiheet ja niiden tapahtumat on esitetty kuvassa 5.

Useimpien solunsalpaajien sytotoksiset vaikutukset johtuvat apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman käynnistymisestä (Elonen & Järviluoma 1998c). Apoptoosi on elimistön keino tuhota solut, jotka eivät esimerkiksi onnistu jakautumaan kunnolla tai jotka ovat muulla tavoin vaurioituneita (Elonen & Järviluoma 1998c). Aluksi solu kutistuu ja lopulta tuhoutuu aktiivisesti solun itsensä käynnistämän ketjureaktion päätteeksi (Alberts et al. 2003). Solunsalpaajat aiheuttavat solun DNA:han vaurion, jolloin solun jakautuminen pysähtyy *p53*-proteiinin säätelemänä tiettyyn

jakautumissyklin vaiheeseen (Elonen & Järviluoma 1998c). Mikäli solu ei pysty korjaamaan vauriota, apoptoosi käynnistyy *p53*-proteiinin ja muiden solukuolemaa osallistuvien proteiinien ohjaamana (Elonen & Järviluoma 1998c).



Kuva 5: Solusyklin vaiheet (Elonen & Järviluoma 1998c; Alberts et al. 2003). (Kuva: Hanna Pihlman)

2.6.3 Mitoosinestäjät – vinka-alkaloidit

Mitoosia estävät solunsalpaajat vaikuttavat solun sukkularihmaston (Elonen 2007). DNA:n jakautuessa sukkularihmaston tarkoituksena on vetää erilleen kahdentuneet kromosomit ennen kuin solu jakaantuu kahdeksi eri tytärsoluksi (Elonen 2007). Tämän lisäksi sukkularihmasto vaikuttaa muun muassa solujen liikkeeseen ja muotoon sekä aineiden solunsisäiseen kuljetukseen (Elonen & Järviluoma 1998c). Sukkularihmaston keskeisiä rakenneosia ovat mikrotubulukset (Elonen 2007), jotka normaalisti hajoavat toisesta ja polymerisoituvat toisesta päästä (Elonen & Järviluoma 1998c). Vinka-alkaloidit kiinnittyvät mikrotubulusten päissä oleviin tubuliiniproteiineihin, ja tätä kautta jo hyvin pieninä pitoisuuksina estävät mikrotubulusten kasvun ja solun jakautumisen (Elonen & Järviluoma 1998c). Tämän lisäksi vinka-alkaloidit vaikuttavat muun muassa solukalvojen toimintaan, aminohappojen kuljetukseen, RNA ja DNA synteesiin sekä glykolyysiin (Elonen & Järviluoma 1998c).

Vinkristiini

Vinkristiini jakautuu hyvin elimistöön (Elonen & Järviluoma 1998b). Plasman proteiinien lisäksi se sitoutuu myös veren soluihin kuten verihiutaleisiin (Elonen & Järviluoma 1998b). Vinkristiinin metabolia tapahtuu maksassa ja eliminaatio

pääasiallisesti sapsen mukana ulosteisiin (Golden & Langston 1988). Tämän takia vinkristiiniä ei tule käyttää, mikäli eläimellä on maksan vajaatoiminta (Golden & Langston 1988).

Vinkristiinin annos on koirilla 0,5 – 0,75 mg/m², ja sitä käytetään itsenäisesti tai osana yhdistelmähoitoa (Golden & Langston 1988; Garrett et al. 2002). Lääke annetaan nopeana suonensisäisenä boluksena (Chun, Garrett & Vail 2007).

Ekstravasaatio eli solunsalpaajan joutuminen verisuonen ulkopuolelle aiheuttaa vakavan kudosaaurion (Chun, Garrett & Vail 2007). Muita esiintyviä haittavaikutuksia ovat muun muassa erilaiset ruuansulatuskanavaoireet ja perifeerinen neuropatia, joka kuitenkin on harvinainen eläimillä (Chun, Garrett & Vail 2007). Vinkristiini ei aiheuta niin vakavaa myelosuppressiota kuin useat muut solunsalpaajat (Chun, Garrett & Vail 2007).

2.6.4 Kasvainantibiootit

Kasvainantibiootit tunkeutuvat DNA:n juosteiden väliin ja kiinnittyvät lopulta DNA:n ja topoisomeraasientsyymiin muodostamaan kompleksiin (Elonen & Järviluoma 1998c). Kiinnittymisen seurauksena topoisomeraasientsyymi ei pysty toimimaan normaalisti, jolloin DNA:han muodostuneet katkokset eivät korjaannu, eikä solu näin ollen pysty jakautumaan (Elonen & Järviluoma 1998c).

Doksorubisiini

Doksorubisiini on *Streptomyces* – bakteerin tuottama antrasykliinijohdannainen (Chun, Garrett & Vail 2007). Sen lisäksi, että doksorubisiini sitoutuu DNA:han, se pystyy muodostamaan vapaita radikaaleja, jotka hapen kanssa reagoiessaan muodostavat DNA:ta vaurioittavaa superoksidia (Elonen 2007). Solun tuhoutuminen tapahtuu lopulta apoptoosin johdosta (Elonen & Järviluoma 1998b). Doksorubisiini metaboloituu pääasiassa maksassa ja erittyy ulosteiden mukana (Chun, Garrett & Vail 2007). Ihmisillä doksorubisiinia erittyy myös sylkeen, ja syljen doksorubisiini pitoisuus on noin 6 – 26 % plasman pitoisuudesta (Elonen & Järviluoma 1998b).

Doksoorubisiinia voidaan käyttää ainoana solunsalpaajana tai osana yhdistelmähoitoa (Vail & Young 2007). Annos koirilla on 30 mg/m², mutta alle 10 kg painavilla koirilla voidaan käyttää myös annostusta 1 mg/kg, jotta välttyttäisiin liian suurelta annokselta (Chun, Garrett & Vail 2007). Antoväli on 2 – 3 viikkoa (Chun, Garrett & Vail 2007). Doksoorubisiini annostellaan suonensisäisesti infuusiona 15 – 20 minuutin aikana (Elonen & Järviluoma 1998b).

Doksoorubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa erittäin vakavan kudosaaurion (Elonen & Järviluoma 1998b). Akuutteina haittavaikutuksina voidaan tavata yliherkkyysoireita, ja lisäksi lääkkeen nopea anto voi aiheuttaa rytmihäiriöitä (Chun, Garrett & Vail 2007). Kroonisina ja kumulatiivisina haittavaikutuksina voi koirilla ilmetä kardiomyopatiaa (Chun, Garrett & Vail 2007). Muihin solunsalpaajiin verrattuna doksoorubisiini aiheuttaa todennäköisemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, myelosuppressiota ja karvojen lähtöä (Chun, Garrett & Vail 2007).

2.6.5 Alkyloivat aineet

Alkyloivat aineet muodostavat alkyyliryhmien avulla kovalenttisia sidoksia joko saman tai eri DNA-ketjun välille (Elonen & Järviluoma 1998c). Seurauksena tästä sitoutumisesta voi olla muun muassa koko DNA-ketjun katkeaminen (Elonen & Järviluoma 1998c). Alkyloivien aineiden vaikutus ei ole riippuvainen solun jakautumisvaiheesta, mutta DNA alkyloityy helpoiten yksisäikeisessä muodossa (Elonen & Järviluoma 1998c).

Syklofosfamidi

Syklofosfamidi on itsessään inaktiivinen, mutta muutetaan maksassa soluun hyvin diffundoituviksi metaboliiteiksi (Elonen 2007). Solun sisällä nämä metaboliitit muuttavat fosforamidisinappikaasuksi, joka pääasiallisesti aiheuttaa syklofosfamidin sytotoksiset vaikutukset (Elonen 2007).

Syklofosfamidia voidaan annostella joko suun kautta tai suonensisäisesti boluksena (Chun, Garrett & Vail 2007). Metaboliittien erityyso tapahtuu pääosin munuaisten kautta (Chun, Garrett & Vail 2007).

Syklofosfamidia käytetään koirilla osana lymfooman yhdistelmähoitoa (Chun, Garrett & Vail 2007). Yleisimmät syklofosfamidin aiheuttamat haittavaikutukset ovat ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haitat, myelosupressio (Chun, Garrett & Vail 2007) ja steriili hemorraginen kystiitti (Peterson et al. 1992, Charney et al. 2003).

Lomustiini (CCNU)

Lomustiini hajoaa elimistössä ei-entsymaattisesti (Elonen & Järviluoma 1998b), ja syntynyt karboniumosa alkyloi DNA:ta ja RNA:ta (Chun, Garrett & Vail 2007). Lomustiini metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan (Chun, Garrett & Vail 2007).

Lomustiinia voidaan käyttää muun muassa resistentin lymfooman hoitoon, johon ensisijaisesti käytettävät lääkkeet eivät tehoa (Moore et al. 1999). Annos koirille on 60 – 90 mg/m² suun kautta joka kolmas tai neljäs viikko (Chun, Garrett & Vail 2007). Lisäksi lomustiinia käytetään epiteliotrooppisen lymfooman hoitoon (de Lorimier 2006).

Lomustiini aiheuttaa myelosupressiota, joka koirilla havaitaan yleensä 7 – 14 vuorokautta annosta (Chun, Garrett & Vail 2007). Koirilla tavataan myös myöhästynyttä ja kumulatiivista neutropeniaa ja trombositopeniaa (Moore et al. 1999). Luuydinvaikutusten lisäksi koirilla on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita maksan toimintahäiriöitä lomustiinihoidon aikana (Kristal et al. 2004).

Klorambusiili

Klorambusiili on vaikutusmekanismiltaan tyypillinen alkyloiva aine (Elonen & Järviluoma 1998b). Sitä annetaan suun kautta (Elonen 2007; Chun, Garrett & Vail 2007). Klorambusiili metaboloituu nopeasti suun kautta otetun annostelun jälkeen ja se erittyy elimistöstä virtsan ja ulosteiden mukana (Chun, Garrett & Vail 2007).

Klorambusiilin annostelu riippuu käytettävästä hoitoprotokollasta ja sitä voidaan käyttää esimerkiksi ylläpitovaiheen lääkkeenä eräissä hoitoprotokollissa (Chun, Garrett & Vail 2007). Sillä voidaan myös korvata syklofosfamidi yhdistelmähoidoissa, mikäli syklofosfamidista on aiheutunut hemorraginen kystiitti (Garrett et al. 2002). Klorambusiilin mahdollisia haittavaikutuksia ovat myelosupressio, pahoinvointi ja oksentelu (Chun, Garrett & Vail 2007).

2.6.6 Entsyymit

L-Asparaginaasi

Osa pahalaatuisista soluista ei pysty syntetisoimaan itse asparagiiniaminohappoa vaan ovat riippuvaisia solun ulkoisesta asparagiinihaposta (Elonen 2007). Asparaginaasi on entsyymi, joka muuttaa solunsisäisen asparagiinihapon aspartaatiksi (Elonen 2007). Aspartaatti ei pysty osallistumaan proteiinisynteesiin, minkä seurauksena proteiinisynteesi pysähtyy ja solu lopulta tuhoutuu (Elonen 2007).

Yleisimmin käytössä on *Escherichia colista* peräisin olevaa asparaginaasia eli kolaspasia (Chun, Garrett & Vail 2007). Se voidaan annostella joko nahan alle tai lihakseen (Valerius et al. 1999). Koirilla käytetään annosta 400 IU/kg tai 10 000 IU/m² (Chun, Garrett & Vail 2007). L-Asparaginaasi poistuu virtsan ja ulosteiden mukana (Chun, Garrett & Vail 2007).

L-Asparaginaasia on käytetty osana lymfooman yhdistelmähoitoa, mutta se ei nykytietämyksen perusteella paranna hoidon tulosta (Piek, Rutteman & Teske 1999; Valerius et al. 1999). Kasvainsolut pystyvät kehittämään helposti resistenssin L-asparaginaasia kohtaan muun muassa lisäämällä oman asparagiinisynteesin toimintaa (Chun, Garrett & Vail 2007). Bakteerista peräisin oleva tuote aiheuttaa elimistössä vasta-aineiden tuotannon, ja voi johtaa allergisiin reaktioihin ja resistenssin kehittymiseen (Chun, Garrett & Vail 2007).

Yleisin L-asparaginaasin aiheuttama haittavaikutus on yliherkkyysoireyhtymä, joka ilmenee yleensä tunnin sisällä annostelusta (Chun, Garrett & Vail 2007). Eläimet voivat olla levottomia ja ne voivat oksennella ja ripuloida (Chun, Garrett & Vail 2007). Lisäksi voi esiintyä urtikariaa eli nokkosihottumaa ja turvotusta (Chun, Garrett & Vail 2007). Lääkkeen ihonalaisen antotavan on todettu aiheuttavan vähemmän yliherkkyysoireyhtymiä kuin lihakseen annetun lääkkeen (Valerius et al. 1999). Harvinaisena haittavaikutuksena voi esiintyä myelosuppressiota (Chun, Garrett & Vail 2007).

2.6.7 Hormonit

Prednisoni

Prednisoni on lyhyt vaikutteisiin fluorittomiin glukokortikoideihin kuuluva katabolinen steroidi (Tuominen 2007). Glukokortikoidit sitoutuvat solussa steroidireseptoriin, ja syntynyt kompleksi kiinnittyy DNA:han (Tuominen 2007). Tämän seurauksena geenien aktiivisuus voi vähentyä tai lisääntyä riippuen sitoutumiskohdasta (Tuominen 2007). Muutokset proteiinisynteesissä johtavat lopulta immunosuppressiivisiin vaikutuksiin solutasolla (Tuominen 2007). Maksa muuttaa inaktiivisen prednisonin aktiiviseksi prednisoloniksi (Chun, Garrett & Vail 2007). Eritys tapahtuu pääasiallisesti munuaisten kautta (Tuominen 2007).

Prednisonia tai prednisolonia käytetään osana lymfooman yhdistelmähoitoa (Chun, Garrett & Vail 2007). Aloitusannos on koirilla 2 mg/kg kerran päivässä ja hoidon edetessä sitä alennetaan ennen kuin se jätetään kokonaan pois (Garrett et al. 2002). Prednisonin anto tulee aloittaa vasta muiden solunsalpaajien kanssa, koska ennen muita hoitoja aloitetun glukokortikoidihoidon on todettu vaikuttavan negatiivisesti ennusteeseen (Price, Frazier 1998; Piek, Rutteman & Teske 1999).

Kortisonin haittavaikutukset johtuvat muun muassa katabolisista vaikutuksista sekä elektrolyytti- ja hiilihydraattitasapainon muuttumisesta (Tuominen 2007). Pitkäaikainen käyttö johtaa iatrogeenisen Cushingin taudin syntymiseen (Tuominen 2007). Sen oireina voi koirilla olla muun muassa lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, lihasten surkastuminen ja karvapeitteen huonontuminen (Chun, Garrett & Vail 2007). Glukokortikoidien aiheuttamat haittavaikutukset eivät kuitenkaan ole hengenvaarallisia ja ne häviävät kun glukokortikoidilääkitys lopetetaan (Chun, Garrett & Vail 2007).

2.6.8 Haittavaikutukset

Solunsalpaajat vaikuttavat myös elimistön normaaleihin soluihin, joten niillä on kapea terapeuttilinen leveys ja suuri riski haittavaikutuksille (Couto 2003a). Erityisen herkkiä haittavaikutuksille ovat nopeasti uusiutuvat kudokset, minkä takia yleisimmin havaitaan luuytimeen ja suolistoon kohdistuvia haittoja (Couto 2003a). Nykyiset hoidot

ovat kuitenkin melko hyvin siedettyjä (Couto 2003a; Chun, Garrett & Vail 2007), ja useat haittavaikutukset ovat lieviä ja parantuvat itsestään (Thamm, Vail 2007). Haittavaikutusten määrä vaihtelee käytetyn hoitoprotokollan mukaan, ja 5 – 40 %:lla potilaista esiintyy jonkinlaisia haittavaikutuksia (Couto 2003a). Noin 5 – 15 %:a hoidetuista koirista saa eläinlääkärin hoitoa vaativia haittavaikutuksia (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b; Chun, Garrett & Vail 2007), mutta solunsalpaajien aiheuttamat kuolemat ovat erittäin harvinaisia (Chun, Garrett & Vail 2007). Haittavaikutusten ehkäisyyn ja hoitoon käytettävät lääkkeet löytyy annoksineen liitteestä II.

Hematologiset haittavaikutukset

Hematologiset muutokset ovat yleisimpiä solunsalpaajahoitojen yhteydessä tavattavia haittoja (Couto 2003a). Johtuen solujen erilaisesta elinkierrosta, ensimmäisenä havaitaan neutropeniaa ja sen jälkeen trombosytopeniaa, joka kuitenkin on vain harvoin niin vakava, että johtaisi kliinisiin verenvuoto-ongelmiin (Couto 2003a). Solunsalpaajien aiheuttama anemia on erittäin harvinaista koirilla ja ilmenee yleensä vasta useiden kuukausien kuluttua lääkkeen annostelusta (Couto 2003a). Lymfooman hoitoon käytetyistä lääkkeistä todennäköisemmin vakavaa myelosuppressiota aiheuttavat doksorubisiini ja syklofosfamidi (Couto 2003a).

Neutrofiilien kokonaismäärä on yleensä matalimmillaan 5 – 7 vuorokautta myelosuppressiota aiheuttavan lääkkeen annosta ja palautuu normaaliksi yleensä 36 – 72 tunnissa (Couto 2003a). Neutropenian seurauksena eläimelle voi kehittyä sepsis, koska elimistön puolustusjärjestelmä ei toimi normaalisti (Thamm & Vail 2007). Sepsiksen taustalla on usein suoliston limakalvon vaurioituminen, ja sen seurauksena suolistomikrobit pääsevät verenkiertoon (Couto 2003a; Thamm & Vail 2007). Sepsistä kuitenkin esiintyy harvoin eläimillä, joiden neutrofiilien määrä pysyy yli $1,0 \times 10^9/l$ (Couto 2003a; Thamm & Vail 2007). Neutropeniset ($< 1,0 \times 10^9/l$), kuumeettomat sekä yleisvoinniltaan virkeät koirat voidaan yleensä hoitaa pelkästään suun kautta annettavalla laajakirjoisella antibiootilla kuten esimerkiksi trimetopriimi-sulfalla, joka ei vaikuta suoliston anaerobiseen mikrobistoon (Thamm & Vail 2007). Omistajien tulee kuitenkin seurata päivittäin eläimensä ruumiinlämpöä (Couto 2003a; Thamm & Vail 2007). Mikäli eläimellä on neutropenian lisäksi kuumetta tai merkkejä sepsiksestä,

kuten takykardiaa tai tiilenpunaiset limakalvot, tarvitsevat eläimet aggressiivisempaa hoitoa (Couto 2003a; Thamm & Vail 2007). Suonensisäisen nestehoidon lisäksi annetaan gram-positiivisiin ja -negatiivisiin bakteereihin tehoavaa suonensisäistä antibiootia (Couto 2003a; Thamm & Vail 2007). Antibiooteista voidaan käyttää esimerkiksi ampisilliinin ja enrofloksasiinin yhdistelmää (Couto 2003a; Thamm & Vail 2007). Useat septiset eläimet vastaavat nopeasti hoitoon ja ovat kuumeettomia 12 – 24 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta (Thamm & Vail 2007).

Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset

Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset saattavat johtaa koirien ennen aikaiseen eutanasiaan (Baskin, Couto & Wittum 2000), koska tällöin omistajat usein kokevat koirien elämänlaadun heikentyneen oleellisesti (Ogilvie & Moore 2006). Ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja voivat olla muun muassa oksentelu, pahoinvointi, syömättömyys ja ripuli (Couto 2003a). Lymfooman hoitoon käytettävistä lääkkeistä erityisesti syklofosfamidi ja doksorubisiini voivat aiheuttaa oksentelua ja pahoinvointia lääkkeenantopäivänä (Ogilvie & Moore 2006). Tämä johtuu siitä, että solunsalpaajat vaikuttavat aivoissa sijaitsevaan CTZ-keskukseen (*engl.* chemoreceptor trigger zone) tai suolen seinämässä oleviin serotoniinireseptoreihin (Ogilvie & Moore 2006). Ruuansulatuskanavan epiteelin vaurioitumisesta johtuvat haitat, kuten oksentelu ja ripuli puolestaan ilmenevät yleensä 3 – 5 vuorokauden kuluttua lääkkeen annosta (Chun, Garrett & Vail 2007).

Pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon voidaan koirilla käyttää esimerkiksi metoklopramidia, serotoniini antagonisteja (esimerkiksi ondansetroni) tai NK1-reseptoriantagonisteja (esimerkiksi maropitantti) (Ogilvie & Moore 2006). Tarvittaessa metoklopramidi on mahdollista yhdistää jonkun serotoniini antagonistin kanssa (Ogilvie & Moore 2006). Ruokintaa tulisi rajoittaa kunnes koira ei enää oksenna, ja tämän jälkeen tulisi tarjota vähärasvaista hyvin sulavaa ruokaa (Ogilvie & Moore 2006). Vakavammissa tapauksissa voidaan lisäksi käyttää suonensisäistä nesteytystä ja kalium-lisää hypokaleemisille potilaille (Ogilvie & Moore 2006). Syömättömille koirille voidaan antaa syproheptadiinia lisäämään ruokahalua (Moore 2005).

Ripuloivilla eläimillä pitkiä paastojaksoja tulee välttää, ja eläimelle voidaan tarjota säännöllisesti pieniä määriä hyvin sulavaa ruokaa, mikäli se ei pahenna ripulia (Willard

2003). Vakavasti kuivuneet potilaat tarvitsevat suonensisäistä nesteytystä, mutta muille potilaille riittää nahan alle tai suun kautta annettava nesteytys (Willard 2003). Lisäksi tukihoitona voidaan antaa kaupallisia ripulinhoitoon tarkoitettuja käsikauppavalmisteita.

Virtsateihin kohdistuvat haittavaikutukset

Steriili hemorraaginen kystiitti on melko yleinen syklofosfamidin aiheuttama haittavaikutus koirilla (Peterson et al. 1992; Charney et al. 2003; Couto 2003a; Chun, Garrett & Vail 2007), ja se kehittyy noin 5 – 25 %:lle syklofosfamidilla hoidetuista koirista (Couto 2003a). Steriili hemorraaginen kystiitti syntyy syklofosfamidin metaboliatuotteiden aiheuttaman virtsarakon ärsytyksen seurauksena (Elonen & Järviluoma 1998b) ja voi ilmetä missä tahansa hoidon vaiheessa annoksesta riippumatta (Chun, Garrett & Vail 2007). Sitä voidaan yrittää ehkäistä antamalla syklofosfamidi aamulla (Couto 2003a), kannustamalla koiria juomaan paljon sekä käyttämällä niitä ulkona useasti päivässä kaksi päivää syklofosfamidin annon jälkeen (Charney et al. 2003). Tarvittaessa voidaan myös käyttää ihonalaista tai suonensisäistä nesteytystä ja furosemidia tai kortikosteroideja syklofosfamidin annon yhteydessä (Charney et al. 2003). Tyypillisiä hemorragisen kystiitin oireita ovat tihentynyt virtsaamistarve, verivirtsaisuus ja virtsaamiskipu (Couto 2003a). Vaikka kyseessä on steriili tulehdus, tulee virtsa aina viljellä, jotta voidaan poissulkea bakteerien aiheuttama kystiitti (Chun, Garrett & Vail 2007). Steriili hemorraaginen kystiitti paranee yleensä itsestään kunhan syklofosfamidilääkitys lopetetaan (Peterson et al. 1992, Charney et al. 2003). Tukihoitona voidaan käyttää tulehduskipulääkkeitä (Moore 2005).

Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset

Doksoribisiinin voi aiheuttaa koirille sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (Couto 2003a; Chun, Garrett & Vail 2007). Haitat voidaan jakaa akuutteihin katekoliamiinien vapautumisesta johtuviin rytmihäiriöihin (Cvetkovic & Scott 2005) ja kumulatiivisen annoksen aiheuttamaan dilatoivaan kardiomyopatiaan (Couto 2003a). Näistä dilatoiva kardiomyopatia on huomattavasti vakavampi ja sen ennuste on aina huono, koska muutokset sydänlihaksessa ovat pysyviä (Couto 2003a). Sydäntoksisuuden uskotaan johtuvan doksoribisiinin aiheuttamista vapaista happiradikaaleista, joiden

muuttaminen vaarattomaksi on sydänlihaksessa heikompaa kuin muualla elimistössä (Cvetkovic & Scott 2005). Kliinisinä oireina nähdään usein vasemman puoleisen sydämen vajaatoiminnan oireita (Couto 2003a). Kumulatiivisen sydäntoksisuuden vuoksi suositellaan, että eläimelle annettava doksorubisiinin kokonaisannos ei ylittäisi 180 – 240 mg/m² (Mauldin et al. 1992). Kumulatiivisen kardiomyopatian kehittymisen seurantaan ei ole olemassa hyvää testiä, mutta sydämen ultraäänitutkimusta voidaan käyttää apuna (Hanai et al. 1996). Ultraäänessä nähdään vasemman kammion supistuvuuden ja sen eteenpäin pumppaaman verimäärän pienentyminen sekä kammion loppudistolisen verimäärän lisääntyminen (Meurs 2005).

Ihohon kohdistuvat haittavaikutukset

Ihohon ja karvapeitteeseen kohdistuvat haitat ovat melko harvinaisia koirilla, ja ne voidaan jakaa ekstravasaation aiheuttamaan kudostuhoon, karvanlähtöön tai karvan hidastuneeseen kasvuun sekä ihon hyperpigmentaatioon (Couto 2003a).

Lymfooman hoitoon käytettävistä lääkeaineista erityisesti vinkristiini ja doksorubisiini voivat aiheuttaa vakavan kudostuhoon, mikäli ne annostellaan vahingossa verisuonen ulkopuolelle (Couto 2003a). Suonikanyyliä laitettaessa on erittäin tärkeää saada kanyyli paikalleen yhdellä pistolla (Chun, Garrett & Vail 2007; Thamm, Vail 2007). Ekstravasaation riskiä voidaan alentaa käyttämällä pientä esimerkiksi 22 G:n suonikanyyliä, laimentamalla lääkkeitä ja ajoittain aspiroida niitä annettaessa, jolloin voidaan varmistua, että kanyyli on edelleen suonessa (Couto 2003a).

Ekstravasaation aiheuttamat oireet ilmenevät yleensä 1 – 7 vuorokauden kuluttua vinkristiinin ja 7 – 15 vuorokauden kuluttua doksorubisiinin annosta (Couto 2003a). Kliinisinä oireina voidaan nähdä kipua, punoitusta ja kutinaa injektioalueella sekä jopa alueen kuolioitumista (Couto 2003a).



Kuva 7: Alopesia Runsasta paikoittaista karvojen lähtöä doksorubisiinin ja syklofosamidin sisältävää yhdistelmähoitoa saavalla 1,5 -vuotiaalla espanjan vesispanielilla. (Kuva: Hanna Pihlman)

Kohtaa voidaan yrittää hoitaa paikallisesti esimerkiksi antibioottivoiteilla ja paikallisilla kortisoni-injektioilla (Couto 2003a). Erityisesti doksorubisiinin aiheuttamien vakavien vaurioiden hoitoon voidaan kuitenkin joutua käyttämään kuolioituneen kudoksen kirurgista poistoa tai jopa raajan amputointia (Couto 2003a; Chun, Garrett & Vail 2007).

Hidastunut karvojen kasvu esimerkiksi karvojen ajon jälkeen on yleisempää koirilla kuin varsinainen karvanlähtö (Couto 2003a). Karvojen lähtöä ilmenee yleensä roduilla, joilla karva kasvaa jatkuvasti, kuten villakoirilla ja terriereillä (Kuva 7) (Chun, Garrett & Vail 2007). Näilläkin koirilla karva kuitenkin kasvaa takaisin hoitojen lopettamisen jälkeen (Chun, Garrett & Vail 2007). Lymfooman hoitoon käytettävistä lääkkeistä todennäköisimmin karvanlähtöä aiheuttavat doksorubisiini ja syklofosfamidi (Couto 2003a).

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia eläimillä (Couto 2003a). Lomustiinin käytön on kuitenkin koirilla todettu aiheuttava jopa kuolemaan johtaneita maksan toimintahäiriöitä (Kristal et al. 2004). Tämän vuoksi lomustiinia saavilta koirilta tulee säännöllisesti tarkastaa erityisesti ALAT-arvo (Kristal et al. 2004). Lääkitys tulee keskeyttää, mikäli maksa-arvoissa havaitaan muutoksia (Kristal et al. 2004). Maksantoinintahäiriössä voidaan tukihoidona käyttää sappihappojen kiertoa lisäävää ursodeoksikoolihappoa ja erilaisia antioksidantteja, kuten S-adenosyyli-L-metioniinia (SaMe), sekä maksavikaiselle koiralle suunniteltua ruokavaliota (Rothuizen 2005).

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita tavataan yleisimmin L-asparaginaasin ja doksorubisiinin annon yhteydessä (Thamm & Vail 2007). Koirilla nähdään yleensä ruuansulatuskanavaan tai ihoon kohdistuvia oireita kuten oksentelua, kutinaa ja päänalueen turvotusta (Thamm & Vail 2007). Mikäli oireet ilmenevät lääkkeenannon yhteydessä, tulee lääkitys heti keskeyttää ja koiralle annetaan deksametasonia (Chun, Garrett & Vail 2007; Thamm & Vail 2007). Lääkkeenantoa/lääkitystä voidaan jatkaa hitaammalla nopeudella oireiden helpotettua (Thamm & Vail 2007). Vakavia yliherkkyysoireita saaneet koirat tulisi esilääkitä deksametasonilla noin 15 – 20 minuuttia ennen lääkkeenantoa (Chun,

Garrett & Vail 2007). Koska L-asparaginaasi voi aiheuttaa myös anafylaksian, tulee koiria seurata tunti lääkkeenannon jälkeen vastaanotolla (Thamm & Vail 2007). Vakavia yliherkkyysoireita hoidetaan suonensisäisellä nesteytyksellä ja adrenaliinilla (Chun, Garrett & Vail 2007).

2.6.9 Hoitoprotokollat

Lymfooman hoitoon on kehitetty useita erilaisia hoitoprotokollia (Couto 2003c; Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Hoitoprotokollan valitsemiseen vaikuttavat muun muassa koiran fyysinen kunto, omistajan odotukset hoidon suhteen, hinta sekä kuinka suuri riski halutaan ottaa mahdollisesti ilmenevien haittavaikutuksien suhteen (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007).

Hoidossa voidaan käyttää yksittäistä lääkeainetta tai vaihtoehtoisesti useista eri lääkkeistä koostuvia yhdistelmähoitoja (Couto 2003c; Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b; Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Yleisesti on kuitenkin osoitettu, että yhdistelmähoidot ovat tehokkaampia (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007). Esimerkiksi ainoastaan prednisolonilla tai syklofosfamidilla hoidetuista koirista vain noin 50 % saavuttaa täydellisen remission (Brick, Roenigk & Wilson 1968; Moore & Ogilvie 2006), kun taas yksinkertaisimmalla yhdistelmähoidolla (COP: vinkristiini, syklofosfamidi ja prednisoloni) noin 70 % koirista saavuttaa täydellisen remission (Moore & Ogilvie 2006). Myös remission kesto on keskimäärin huomattavasti pidempi yhdistelmähoitoa saaneilla koirilla (Moore & Ogilvie 2006). Ainoan poikkeuksen tähän muodostaa doksorubisiini, jonka käytöstä yksistään on saatu yhtä hyviä tai lähes yhtä hyviä hoitotuloksia kuin yhdistelmähoidolla (Moore & Ogilvie 2006; Vail & Young 2007; Simon et al. 2008).

Yhdistelmähoidossa käytetään useita eri tavoin kasvaimen vaikuttavia lääkeaineita, jolloin pystytään lisäämään hoidon tehoa heterogeeniseen kasvainsolupopulaatioon ja tappamaan mahdollisimman paljon kasvainsoluja sekä hidastamaan tai estämään mahdollista lääkeaineresistenssin kehittymistä (Chun, Garrett & Vail 2007). Yleisimmät yhdistelmähoidoissa käytettävät lääkeaineet ovat doksorubisiini, prednisoloni, syklofosfamidi ja vinkristiini (Dhaliwal, Kitchell & Messick 2003b; Moore & Ogilvie

2006; Vail & Young 2007). Liitteissä III on esiteltyä muutamia yleisimmin käytössä olevia hoitoprotokollia.

3 TUTKIMUSOSA

3.1 Johdanto

Solunsalpaajia käytetään yleisesti ympäri maailmaa lemmikkien kasvainsairauksien hoitoon, mutta vain muutamia tutkimuksia on tehty omistajien tyytyväisyydestä solunsalpaajahoitoihin sekä hoitojen vaikutuksesta eläinten elämänlaatuun niiden aikana (Bronden et al. 2003, Mellanby, Herrtage & Dobson 2003, Tzannes et al. 2008). Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää omistajien tyytyväisyyttä hoitoihin ja sekä niiden vaikutusta koirien elämänlaatuun.

3.2 Käytetty materiaali ja metodit

3.2.1 Tutkimuksen toteutus ja siihen hyväksytyjen koirien valinta

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä kyselytutkimuksena. Materiaaliksi valittiin vuodesta 2004 toukokuuhun 2008 asti Eläinlääkäriasema HauMaussa solusalpaajilla hoidetut lymfoomaan sairastuneet koirat. Yksi tutkimukseen osallistuneista koirista oli aloittanut solunsalpaajahoidot jo vuonna 2002, mutta se hoidettiin uudelleen vuonna 2004 ja näin ollen hyväksyttiin mukaan tutkimukseen. Potilaita etsittiin potilasohjelmasta rajaamalla kohde-eläimeksi koira ja kirjoittamalla hakusanaksi lymfooma. Kaikkiaan koiria löytyi 74 kappaletta. Näistä koirista rajattiin pois sellaiset koirat, jotka olivat saaneet pelkästään prednisolonia tai saaneet jotain solunsalpaajaa vain kerran (n = 32). Lisäksi yksi omistaja oli toivonut, että häneen ei jälkikäteen oteta yhteyttä. Jäljelle jääneille 41 omistajalle soitettiin, ja kysyttiin halukkuutta osallistua tutkimukseen. Kahdeksassa tapauksessa omistajaa ei tavoitettu ja yksi omistaja ei halunnut osallistua tutkimukseen. Näin ollen jäljelle jäi 32 omistajaa, joille postitettiin kyselykaavake. Tämän lisäksi vastaanotolla annettiin kyselylomake 11 omistajalle, joiden koirien hoito oli vielä kesken tai koirat olivat remissiovaiheessa ja kävivät kontrolloissa. Yhteensä kyselylomakkeita jaettiin 42 kappaletta. Näistä kyselylomakkeista 35 kappaletta palautettiin täytettyinä. Vastausprosentiksi muodostui 83,30 %. Koirien potilastiedoista kerättiin tietoja sukupuolesta, lymfooman muodosta, syntymäajasta, iästä ensimmäisellä hoitokerralla, hoidoissa käytetyistä lääkkeistä ja muutamista harvinaisemmista haittavaikutuksista (lomustiinin käyttöön liittyneet maksavauriot, ekstravasaatio ja doksorubisiinin aiheuttama kardiomyopatia).

Elämänlaatua koskevissa kysymyksissä omistajien tuli arvioida koiriensa elämänlaatua ennen sairastumista, sairastumisen jälkeen ennen solunsalpaajahoitojen aloittamista, solunsalpaajahoitojen aikana sekä hoidon jälkeen asteikolla 1 – 5 (1 = erittäin huono; huonoja päiviä oli lähes koko ajan, 2 = melko huono; huonoja päiviä oli enemmän kuin hyviä, 3 = kohtalainen; huonoja ja hyviä päiviä oli lähes yhtä paljon, 4 = hyvä; hyviä päiviä oli enemmän kuin huonoja ja 5 = erinomainen; huonoja päiviä oli erittäin harvoin).

Omistajilta kysyttiin, esiintyikö heidän koirillaan hoitojen aikana oksentelua, ripulia, apatiaa tai väsymystä, ruokahaluttomuutta, painon putoamista, hoitoa vaatineita infektioita, karvojen lähtöä tai virtsateiden ongelmia. Lomakkeessa oli tilaa myös omistajan vapaasti kommentoida muita koiralla mahdollisesti ilmenneitä haittavaikutuksia. Myelosuppression esiintyvyyttä ei selvitetty tässä tutkimuksessa, koska verinäytearvoja ei ollut saatavilla kaikista potilaista silloin kuin neutrofiilit ovat oletettavasti alhaisimmillaan eli noin viikko hoidon jälkeen.

Yksittäisten haittavaikutusten kohdalla omistajia pyydettiin lisäksi arvioimaan oireiden vakavuutta asteikolla 1 – 3 (1 = lievää oireilua; ei vaikuttanut merkittävästi normaaliin elämään, 2 = kohtalaista oireilua; vaikutti normaaliin elämään ja / tai vaati esimerkiksi lääkehoitoa ja 3 = erittäin vakavaa oireilua; vaikutti merkittävästi normaaliin elämään ja / tai vaati tehohoitoa esimerkiksi eläinlääkärin vastaanotolla) ja kestoasteikolla 1 – 3 (1 = satunnaista yksittäisten hoitojen jälkeen, 2 = melkein jokaisen hoitokerran jälkeen ja 3 = jatkui koko solunsalpaajahoitojen ajan). Lisäksi selvitettiin jouduttiinko hoidot lopettamaan kesken ja mikä oli hoitojen lopettamisen syy.

Lisäksi kysyttiin aikaisempia kokemuksia tai tietämystä lemmikkien solunsalpaajahoidoista ja muiden ihmisten suhtautumista hoitoihin, ennen hoitopäätöstä mietityttäneitä asioita ja asioita, joista omistajat olisivat toivoneet lisätietoja vastaanotolla. Omistajilta kysyttiin myös, kuinka vaikeata oli tehdä päätös solunsalpaajahoitojen aloittamisesta asteikolla 1 – 4 (1 = erittäin vaikeata, 2 = melko vaikeata, 3 = melko helppoa ja 4 = erittäin helppoa).

Omistajille lähetetty kysely on kokonaisuudessaan liitteenä IV.

3.2.2 Tilastollinen analysointi

Palautetuista kyselylomakkeista ja koirien potilastiedoista saadut tiedot koottiin taulukkolaskentaohjelmaan (Microsoft Office Excel 2007). Tilastollisista menetelmistä käytettiin hyödyksi Wilcoxin signed rank -testiä vertailemalla kysymyksiä 1, 2 ja 3 toisiinsa. Alle $p < 0.05$ katsottiin merkittäväksi tilastolliseksi eroksi.

Mikäli omistaja oli valinnut kaksi numeroa kysymyksiin, joissa käytettiin numeroasteikkoa, valittiin tilastolliseen laskentaan aina negatiivisempi vaihtoehto.

3.3 Tulokset

3.3.1 Yleistä sairastuneista koirista sekä käytetyistä hoitoprotokollista

Koirista 28 sairasti multisentristä lymfoomaa, neljä epiteliotrooppista lymfoomaa, kolme nenäontelon lymfoomaa ja yksi peräsuolella sijainnutta lymfoomaa. Narttuja oli yhteensä 19 kappaletta (neljä steriloitua) ja uroksia 16 kappaletta (yksi kastroidu). Koirien iän keskiarvo ensimmäisellä hoitokäynnillä oli 6 v 11 kk (vaihteluväli 1 v 4 kk – 10 v 11 kk). Keskiarvo eliniälle ensimmäisen hoitokäynnin jälkeen oli noin 9 kuukautta (vaihteluväli 15 vrk – 2 v 4 kk, $n = 26$) ja yhdeksän koira oli tiedettävästi remissiovaiheessa elokuussa 2008. Elossa olevien koirien eliniän keskiarvo hoidon aloittamisesta oli elokuun loppuun mennessä 1 v 11 kk (vaihteluväli 6 kk – 6 v 3 kk, $n = 9$).

Multisentristä lymfoomaa sairastaville koirille ei tehty täydellistä kliinisen levinneisyysasteen kartoitusta. Esimerkiksi vatsaontelon kuvantamista ja luuydinnyytteitä ei tehty kuin poikkeustapauksissa. Kliinisen levinneisyysasteen alaluokkaan a kuului 24 koira (85,7 %) ja alaluokkaan b neljä koira (14,3 %).

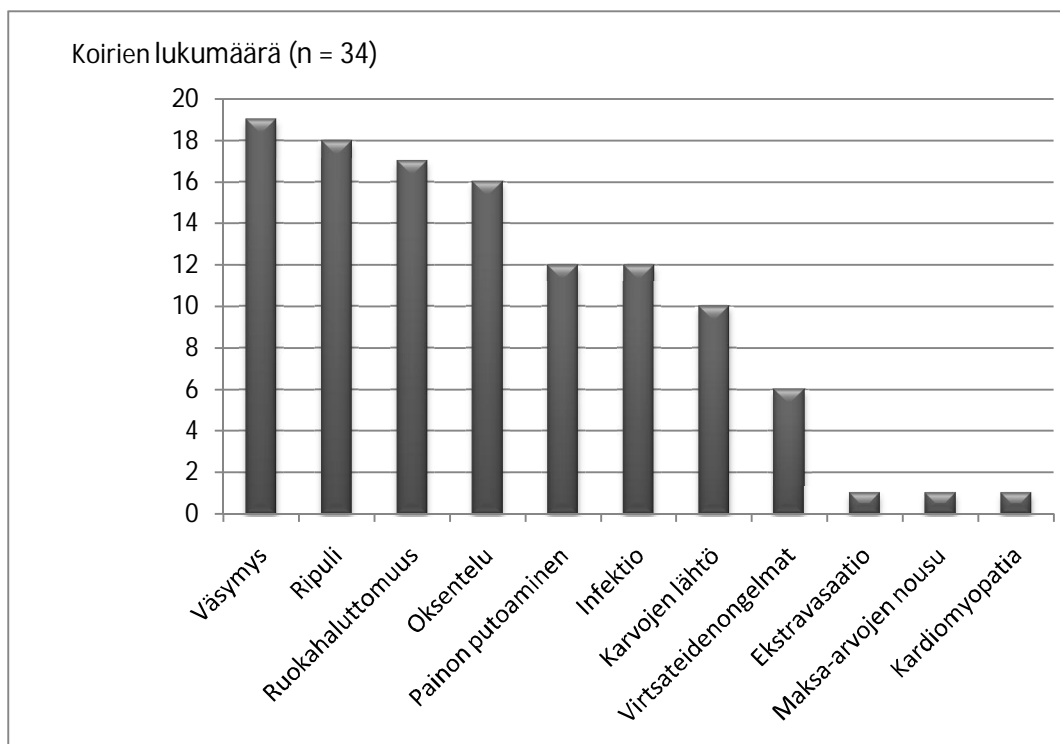
Kaikki neljä epiteliotrooppista lymfoomaa sairastanutta koira hoidettiin pelkästään lomustiinilla. Muiden koirien saamat lääkkeet vaihtelivat johtuen muun muassa aikavälillä muuttuneista hoitokäytännöistä, omistajien toiveista ja odotuksista sekä rahatilanteesta. Kolme koirista ei ehtinyt saada kaikkia hoitoprotokollaan kuuluvia lääkkeitä, koska hoidot lopetettiin tehottomina kahdella koiralla ja yksi koirista kuoli yllättäen kesken hoitojen. Hoidoissa käytettiin asparaginaasia, doksorubisiinia, vinkristiinia, syklofosfamidia, prednisolonia, lomustiinia ja klorambusiilia. Syklofosfamidia, doksorubisiinia ja prednisonia tai sai noin 80 % koirista ($n = 29$, $n = 28$

ja n = 28), vinkristiiniä noin 70 % (n = 25), lomustiinia ja asparaginaasia noin 50 % (n = 19 ja n = 18) ja klorambusiliinia noin 11 % koirista (n = 4). Yleisin hoitoprotokolla (n = 20) sisälsi doksorubisiinia, vinkristiiniä, syklofosfamidia ja prednisolonia. Näistä kymmenen ennen tammikuuta 2007 hoidettua koira saivat myös osana hoitoja asparaginaasia. Lisäksi 12 koira sai osana hoitoja lomustiinia, joku ylläpitohoitona tai muuhun hoitoon vastaamattoman lymfooman vuoksi.

3.3.2 Hoitojen aiheuttamat haittavaikutukset

Haittavaikutuksia hoidoista esiintyi yhteensä 97 %:lla (n=34) koirista. Ainoastaan yhdellä koiralla ei ilmennyt minkäänlaisia haittavaikutuksia. Kolmella koiralla karvojen lähtö oli ainoa hoidoista aiheutunut haittavaikutus. Eri haittavaikutusten esiintyvyydet on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Hoidoista aiheutuneineet haittavaikutukset tutkimukseen osallistuneilla koirilla. Yhdellä koiralla ei todettu ollenkaan haittavaikutuksia, joten sitä ei ole sisällytetty tähän taulukkoon.



Yleisin omistajien raportoima haittavaikutus oli koirien väsymys tai apatia (54,3 %). Kymmenen omistajaa arvio koiransa väsymyksen olleen vain satunnaista yksittäisten hoitojen jälkeen (1), neljä sitä esiintyneen lähes jokaisen hoidon jälkeen (2) ja viisi omistajaa koki väsymyksen olleen ongelmana koko hoitojen ajan (3).

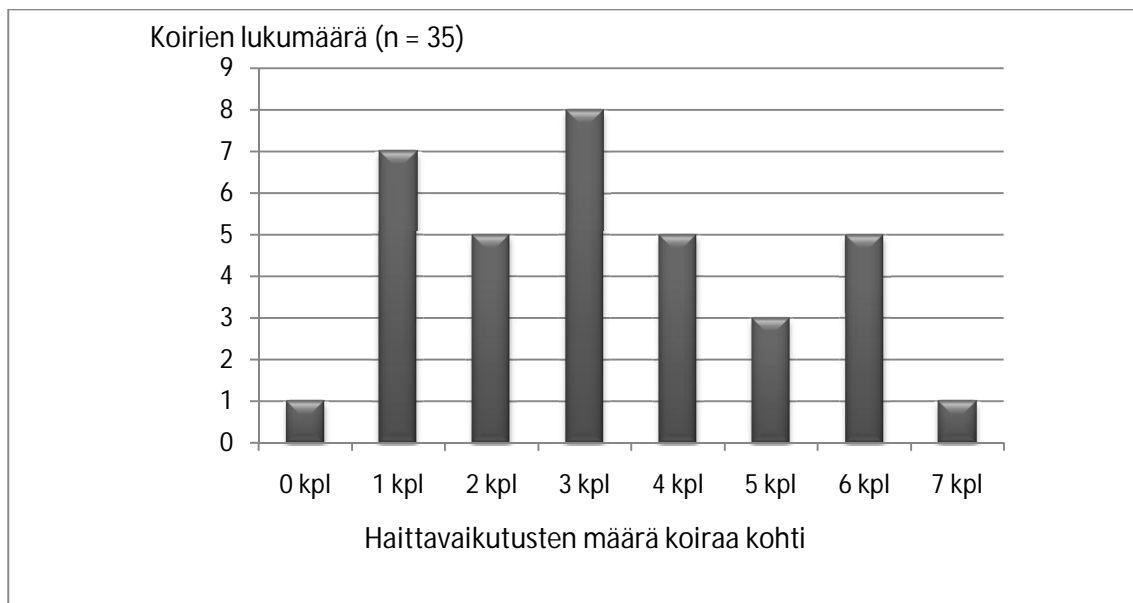
Ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittoja todettiin koirilla seuraavaksi eniten väsymyksen ja apatian jälkeen (taulukko 3). Lievää ja lyhyt kestoista ripulia esiintyi yhdeksällä koiralla (25,70 %), kohtalaisesti elämänlaatuun vaikuttanutta ripulia kuudella koiralla (17,10 %) ja erittäin vakavaoireista ja koko hoitojen ajan jatkunutta ripulia yhdellä koiralla (2,90 %). Lievää oksentelua esiintyi 11 koiralla (31,40 %), kolmella (8,60 %) kohtalaisesti elämänlaatuun vaikuttanutta oksentelua ja kahdella koiralla (5,70 %) erittäin vakavaoireista oksentelua. Vakavasti oireilleista koirista toisella oksentelua esiintyi vain yksittäisten hoitojen jälkeen, mutta toisella lähes koko hoitojen ajan. Ruokahaluttomuuden vakavuus ja kesto vaihtelivat hyvin paljon yksilöittäin. Kuudella koiralla (17,10 %) ruokahaluttomuus oli lievää ja satunnaista ja kolmella koiralla (8,60 %) lievää, mutta sitä esiintyi lähes jokaisen hoitokerran jälkeen. Muiden kuuden oireilleen koiran ruokahaluttomuus vaihteli vakavuudeltaan kohtalaisesti elämänlaatuun vaikuttaneesta (2) oireilusta aina erittäin vakavaan (3) oireeluun ja kestoltaan lähes jokaisen hoitokerran jälkeisestä (2) koko hoitojen ajan kestäneeseen (3) ruokahaluttomuuteen. Yksi omistajista ei ollut osannut arvioiden ruokahaluttomuuden kestoa tai vakavuutta ja toinen omistaja ei osannut arvioida sen kestoa, joten näiden omistajien vastauksia ei vakavuuden ja keston suhteen ei otettu huomioon.

Virtsateihin kohdistuneita haittoja eli verivirtsaisuutta tai kivuliasta virtsaamista esiintyi kuudella koiralla (17,60 %), joista kaikki olivat saaneet syklofosfamidia osana hoitoja. Yhteensä syklofosfamidia saaneita koiria oli 29 kappaletta eli 20,70 %:lla näistä koirista esiintyi virtsateihin kohdistuneita haittavaikutuksia.

Myös muutamia harvinaisempia haittavaikutuksia esiintyi. Yksi koira jouduttiin lopettamaan 368 vuorokauden kuluttua hoitojen aloittamisesta doksorubisiin aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Yhdellä lomustiinia saaneista koirista ALAT-arvo nousi hoitojen aikana ajoittain yli 1000 IU/l. Lisäksi yksi koira sai doksorubisiin aiheuttaman ekstravasaation.

Yksittäisillä koirilla esiintyneiden haittavaikutusten lukumäärä vaihteli suuresti (taulukko 4). Keskiarvoksi saatiin 3,2 ja mediaaniksi 3 haittavaikutusta koiraa kohti. Taulukossa on otettu huomioon omistajien havaitsemien haittavaikutusten lisäksi myös edellisessä kappaleessa mainitut haittavaikutukset.

Taulukko 4: Haittavaikutusten lukumäärä koiraa kohti.



Hoidot jouduttiin keskeyttämään 17 koiralla (50 %). Merkittävin yksittäinen syy hoitojen keskeyttämiseen oli hoitoon vastaamaton lymfooma (n = 11). Haittavaikutusten vuoksi hoidot lopetettiin kuudella koiralla. Näistä kahdella hoidot lopetettiin juuri ennen viimeistä hoitokertaa; toisella paksusuolentulehduksen ja toisella ultraäänitutkimuksen perusteella havaitun hieman alentuneen sydämen supistuvuuden vuoksi. Yksi koirista jouduttiin lopettamaan hoitojen aiheuttaman erittäin vaikean anemian ja trombosytopenian vuoksi. Loput kolme omistajaa eivät olleet eritelleet haittavaikutuksia, joiden vuoksi hoidot lopetettiin.

3.3.3 Hoitojen vaikutus koirien elämänlaatuun

Koirien elämänlaatu ennen sairastumista, sairausajan ennen hoitoja sekä hoitojen aikana on esitetty taulukossa 5. Keskiarvoksi ennen sairastumista saatiin 4,6 ja mediaaniksi 5.

Koirien elämänlaatu sairastumisen jälkeen ennen solunsalpaajahoidojen aloittamista vaihteli hyvin paljon yksilöittäin. Yksi omistaja ei osannut arvioida koiransa elämänlaatua sairausajana. Keskiarvoksi saatiin 3,26 ja mediaaniksi 3,5. Omistajien arviot koirien elämänlaadusta eivät aina korreloineet kliinisen alaluokan kanssa. Multisentristä lymfoomaa sairastaneista koirista, jotka oli luokiteltu alaluokkaan a, omistajien mielestä kahdeksalla elämänlaatu oli sairausajana ollut erittäin hyvä (5), seitsemällä hyvä (4), kolmella kohtalainen (3), kolmella huono (2) ja kolmella erittäin

huono (1). Neljästä alaluokkaan b kuuluneista koirasta yhdellä elämänlaatu sairasaikana oli kohtalainen (3), yhdellä huono (2) ja kahdella erittäin huono (1).

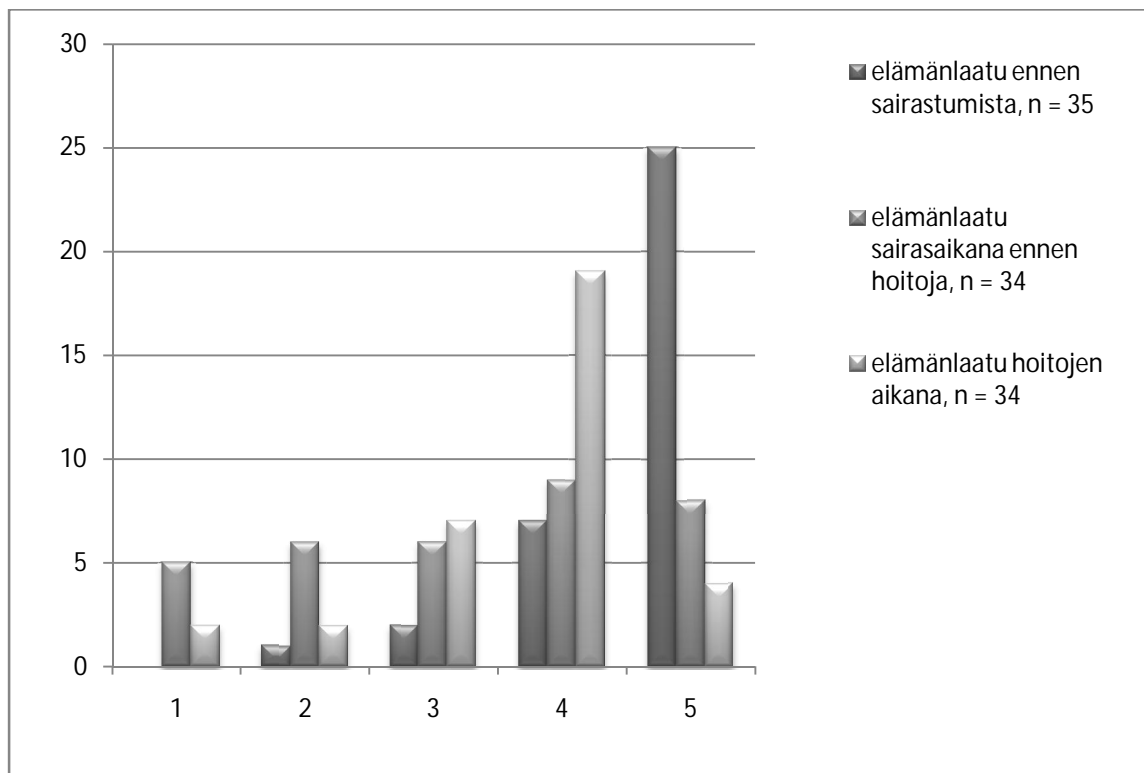
Vain 34 koira arviotiin sairasaikana, koska yksi omistajista ei ollut ilmoittanut koiransa elämänlaatua hoitojen aikana. Kyseinen omistaja kuitenkin koki koiransa elämänlaadun olleen kohtalainen (3) hoidon alussa ja hyvä (4) viimeisillä hoitokerroilla. Keskiarvoksi elämänlaadulle hoitoaikana saatiin 3,60 ja mediaaniksi 4.

Tilastollisessa analyysissä merkittävät erot saatiin vertailemalla kysymyksiä 2 ja 1 sekä kysymyksiä 3 ja 1 toisiinsa. Elämänlaatu sairasaikana ja hoitojen aikana oli koirilla huonompaa kuin ennen sairastumista ($p < 0,001$). Hoidot eivät merkittävästi parantaneet koirien elämänlaatua verrattuna sairasaikaan ($p = 0,175$).

Kysymystä 4 ei analysoitu, koska vain 15 omistajaa oli vastannut kysymykseen.

Taulukko 5: Koirien elämänlaatu ennen hoitoja, sairasaikana sekä

solunsalpaajahoidojen aikana. Vain 34 koiran tiedot on kerätty taulukkoon sairasajalta sekä hoitojen ajalta, koska yksi omistaja ei ollut arvioinut näitä. 1 = erittäin huono; huonoja päiviä oli lähes koko ajan, 2 = melko huono; huonoja päiviä oli enemmän kuin hyviä, 3 = kohtalainen; huonoja ja hyviä päiviä oli lähes yhtä paljon, 4 = hyvä; hyviä päiviä oli enemmän kuin huonoja ja 5 = erinomainen; huonoja päiviä oli erittäin harvoin.



3.3.4 Omistajien suhtautuminen ja tyytyväisyys hoitoihin

Omistajista suurin osa (n = 25, 75,40 %) ei tiennyt ennen omakohtaista kokemusta, että koirien kasvainsairauksia voidaan hoitaa solunsalpaajilla.

Kolmekymmentäkaksi (65,70 %) omistajaa koki hoitojen aloittamispäätöksen erittäin helpoksi (4), seitsemän (20,0 %) melko helpoksi (3) ja viisi omistajaa (14,30 %) melko vaikeaksi. Yksikään omistajista ei pitänyt päätöstä lemmikkinsä solunsalpaajahoidojen aloittamisesta erittäin vaikeana (1).

Selkeästi eniten omistajia mietityttäneet asiat ennen hoidon aloittamista olivat hoitojen aiheuttamat haittavaikutukset ja ennuste (molemmissa n = 25). Hoitojen aiheuttamat kustannukset puolestaan mietityttivät neljää omistajaa. Neljä omistajaa olivat miettineet hoitojen eettistä näkökulmaa. Kaksi omistajaa olisi toivonut saavansa diagnoosin tehneeltä eläinlääkäriltä enemmän tietoa hoidoista, koska molemmissa tapauksissa lähettävä eläinlääkäri oli arvioinut hoitojen olevan turhaa.

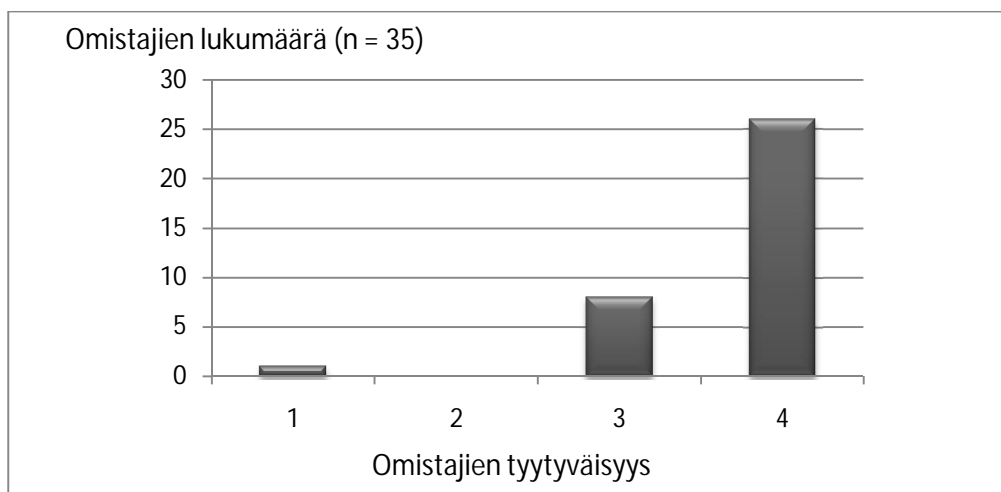
Enemmän lisätietoa vastaanotolla ihmiset olisivat toivoneet saavansa haittavaikutuksista (n = 5), hoitotoimenpiteistä ja lääkkeistä (n = 4), ennusteesta (n = 4) ja itse sairaudesta (n = 3). Yksi omistaja toivoi, että mahdollisista tehohoidon kustannuksista olisi kerrottu enemmän.

Muut ihmiset suhtautuivat pääosin positiivisesti omistajien päätökseen hoidattaa lemmikkiään solunsalpaajilla. Tuloksen on esitetty taulukossa 6.

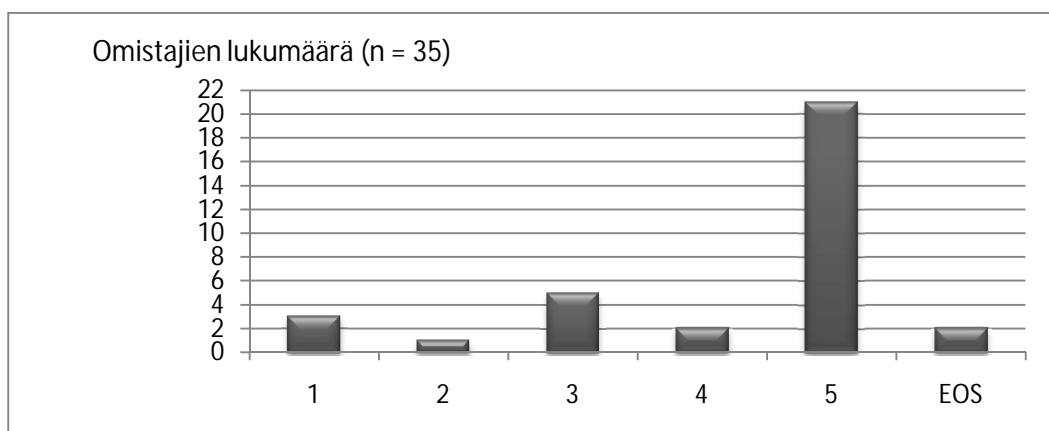
Omistajien tyytyväisyys hoitoihin on esitetty taulukossa 7. Tutkimukseen osallistuneista 35 omistajasta 30 (85,70 %) olisi edelleen valinnut solunsalpaajahoidot koiralleen, jos olisi jälkikäteen saanut valita. Viisi (14,30 %) omistajista ei olisi jälkeenpäin valinnut solunsalpaajahoidoja kyseiselle lemmikilleen. Näistä omistajista kaksi kuitenkin kertoivat olevansa tyytyväisiä saamaansa lisäaikaan koiran kanssa, vaikka hoidot olivatkin rankkoja. Yksi omistajista piti koiransa ennustetta niin huonona, että ei olisi enää valinnut hoitoja, mutta hän voisi tulevaisuudessa hoidattaa lemmikkejään solunsalpaajilla. Jäljelle jääneistä kahdesta omistajasta toinen koki hoidot koiran kärsimyksen pidentämisenä, ja toinen ei kokenut voivansa luottaa tietotaitoon eläinten solunsalpaajahoidoissa.

Tulevaisuudessa 32 (91,40 %) omistajaa voisi valita solunsalpaajahoidot yhdeksi hoitovaihtoehdoksi, mikäli heidän jonkin muu lemmikki sairastuisi kasvainsairauteen. Kolme (8,60 %) omistajaa ei tulevaisuudessa valitsisi solunsalpaajahoidoja lemmikeilleen. Kaksi omistajista perusteli näkökantansa muun muassa sillä, että solunsalpaajahoidoista ei ole riittävästi myönteisiä kokemuksia, hoidot eivät tuota haluttua tulosta, olivat kalliita ja pitkittivät eläimen kärsimystä. Yksi omistajista ei olisi valmis aloittamaan hoitoja ainakaan esimerkiksi pienimmille lemmikkieläimilleen kuten kaneille.

Taulukko 6: Kyselyyn vastanneiden omistajien tyytyväisyys koiransa saamaan hoitoon. Olin tyytyväinen koirani saamaan hoitoon. 1 = täysin erimieltä, 2 = jokseenkin erimieltä, 3 = jokseenkin samaa mieltä, 4 = täysin samaa mieltä.



Taulukko 7: Muiden ihmisten suhtautuminen omistajan päätökseen hoidattaa lemmikkiään solunsalpaajilla. 1 = suurin osa negatiivisesti, 2 = melko moni negatiivisesti, 3 = negatiivisia ja positiivisia kommentteja oli lähes yhtä paljon, 4 = melko moni positiivisesti ja 5 = suurin osa positiivisesti



3.4 Pohdintaa

Tutkimukseen valitut koirat edustivat keskimäärin hyvin lymfoomaan sairastuvaa koirapopulaatiota. Multisentristä lymfoomaa koirista sairasti noin 80 %, mutta iho- ja nenäontelossa sijannutta lymfoomaa oli enemmän kuin kirjallisuudessa on keskimäärin mainittu. Rintaontelon lymfoomaa ei ollut yhdelläkään koiralla ja ruuansulatuskanavan lymfooma vain yhdellä, vaikka kirjallisuuden mukaan näitä muotoja on molempia noin 5 %:lla lymfoomaan sairastuneista koirista. Sairastuneet koirat olivat pääasiallisesti keski-ikäisiä tai vanhoja, ja narttuja ja uroksia oli lähes yhtä paljon. Koirien saavuttama keskimääräinen elinikä oli hieman korkeampi kuin muissa tutkimuksissa. Eliniän keskiarvon pidentymiseen vaikutti varmasti se, että tutkimuksesta oli poissuljettu sellaiset koirat, jotka ehtivät saada solunsalpaajia vain kerran tai saivat vain prednisolonia.

Tutkimukseen osallistuneista koirista lähes kaikilla (97 %) ilmeni solunsalpaajien aiheuttamia haittavaikutuksia, mutta useimmat niistä olivat kuitenkin vakavuudeltaan tai kestoltaan lieviä tai kohtalaisia. Tämä on huomattavasti suurempi prosentti kuin kirjallisuuden yleisesti antamat haittavaikutusten ilmenemismäärät, jotka ovat vaihdelleet 5 – 40 %:iin (Couto 2003a). Tosin myös muissa eläinten elämänlaatua hoitojen aikana selvittäneissä tutkimuksissa haittavaikutusten osuus on ollut korkeampi vaihdellen 52 – 87 %:iin (Bronden et al. 2003; Mellanby, Herrtage & Dobson 2003; Tzannes et al. 2008).

Tutkimukseen osallistuneilla koirilla yleisimmät haittavaikutukset olivat väsymys ja apatia sekä ripuli, oksentelu ja ruokahaluttomuus. Myös muissa tutkimuksissa yleisimpiin haittavaikutuksiin koirilla kuuluivat erilaiset ruuansulatuskanavan ongelmat ja kissoilla ruokahaluttomuus, väsymys ja apatia (Mellanby, Herrtage & Dobson 2003; Tzannes et al. 2008). Väsymyksen yleisyys voi osittain johtua siitä, että lääkityksen aiheuttama pahoinvointi ja tulehdusalttius sekä itse lymfooma voivat aiheuttaa väsymystä. Tällöin omistajien on voinut olla vaikea arvioida, onko väsymys hoitojen tai muiden haittavaikutusten aiheuttamaa vai itse sairaudesta johtuvaa. Noin 20 %:lla syklofosfamidia saaneista koirista esiintyi virtsateihin kohdistuneita ongelmia, mikä vastaa kirjallisuudessa annettuja lukuja syklofosfamidin virtsateihin kohdistuvasta toksisuudesta (Couto 2003a). Myelosuppressio kuuluu yleisimpiin solunsalpaajien aiheuttamista haittavaikutuksista (Thamm & Vail 2007), mutta sen esiintyvyyttä ei

selvitetty tässä tutkimuksessa. Kaksitoista omistajaa kuitenkin ilmoitti, että koiralla oli todettu yleisinfektio, joka oli vaatinut antibiottihoidon. Tämä saattoi kuitenkin olla harhaanjohtavaa, koska osassa tapauksissa antibioottihoito aloitettiin jo pelkän tulehdusepäilyn pohjalta puhelimitse. Myelosuppressiiviset koirat saattavat olla myös oireettomia (Thamm & Vail 2007), jolloin omistajilla ei ole mitään mahdollisuutta arvioida kyseistä haittavaikutusta.

Lymfoomaa sairastaneille kissoille tehdyssä tutkimuksessa 78 % omistajista oli sitä mieltä, että kissojen elämänlaatu oli hoitojen aikana ollut hyvä tai hyviä päiviä oli ollut huonoja enemmän (Tzannes et al. 2008). Koirille tehdyssä tutkimuksessa 68 % omistajista koki koiransa elämänlaadun hoitojen aikana hyväksi ja loput 38 % kohtalaiseksi (Mellanby, Herrtage & Dobson 2003). Vaikka tässä tutkimuksessa ei saatu tilastollista eroa elämänlaadun paratumiselle hoitojen aikana verrattuna sairastaikaan, oli koirien elämänlaatu hoitojen aikana hyvä tai erinomainen 65,70 %:lla.

Muihin tutkimuksiin verrattuna tässä tutkimuksessa oli poikkeuksellisen paljon koiria, jotka saivat osana hoitoja syklofosfamidia, doksorubisiinia ja lomustiinia. Kissoilla tehdyssä tutkimuksessa kaikki hoidettiin COP-protokollaa käyttäen ja koirilla tehdyssä tutkimuksessa seitsemän hoidettiin COP-protokollalla, seitsemän Madison-Wisconsin – protokollaa käyttäen ja yksi koirista vinkristiinillä ja prednisolonilla (Mellanby, Herrtage & Dobson 2003; Tzannes et al. 2008). Syklofosfamidin, lomustiinin ja doksorubisiinin on todettu eräässä tutkimuksessa olevan lääkeaineita, jotka kaikkein todennäköisimmin aiheuttivat haittavaikutuksia ja niistä johtuen annoksen alentamisen koirilla (Morrison-Collister et al. 2003).

Tutkimuksessa tuli ilmi ihmisten huoli mahdollisesti esiintyvistä haittavaikutuksista, joten solunsalpaajahoitoja antavien eläinlääkäreiden tulisi erityisesti kiinnittää huomiota näiden asioiden läpikäymiseen asiakkaan kanssa sekä itse haittavaikutusten ehkäisyyn. Eläinlääkäreiden tulee myös muistaa, että olipa oma suhtautuminen eläinten solunsalpaajahoitoin mikä tahansa, heidän ei tule tehdä päätöstä hoitamatta jättämisestä omistajan puolesta vaan esitellä eri hoitomahdollisuudet ja tarvittaessa ohjata potilas jatkohoitoon.

Suurin osa omistajista koki päätöksen hoitojen aloittamisesta olleen erittäin helppo tai melko helppo, vaikka heillä ei ollut aikaisempaa tietoa solunsalpaajahoidoista

lemmikeille ja hoitojen mahdollisista haittavaikutuksista. Tässä tutkimuksessa muiden ihmisten suhtautuminen pääasiassa positiivisesti päätöksestään hoidattaa koiraan solunsalpaajilla (60 %) oli korkeampi kuin Hollannissa tehdyssä tutkimuksessa, jossa 43,5 % omistajista oli saanut pääasiassa positiivisia kommentteja muilta ihmisiltä (Bronden et al. 2003). Ennen hoitoja mietityttäneitä asioita tai ihmisten aikaisempaa tietoa koirien solunsalpaajahoidoista ei ole tutkittu muissa tutkimuksissa.

Ilmenneistä haittavaikutuksista huolimatta omistajat olivat silti pääsääntöisesti tyytyväisiä eläintensä saamaan hoitoon ja suurin osa olisi valmis tulevaisuudessakin hoidattamaan lemmikkejään solunsalpaajilla. Muissa elämänlaatua tutkineissa tutkimuksissa noin 80 – 90 % omistajista on ollut tyytyväisiä lemmikkiensä saamaan hoitoon (Bronden et al. 2003; Tzannes et al. 2008), ja noin 80 %:a omistajista voisi tulevaisuudessa hoidattaa jotakin muuta lemmikkiään solunsalpaajilla (Mellanby, Herrtage & Dobson 2003; Tzannes et al. 2008).

Tulokset voisivatkin olla erilaiset, jos tutkimukseen osallistuneilla koirilla olisi huonommin solunsalpaajahoitoihin vastaava kasvainsairaus kuin lymfooma. Mikäli ennuste olisi huonompi, useat omistajat todennäköisesti suhtautuisivat hoitoihin huomattavasti kriittisemmin ja jo vähäisempiä haittavaikutuksia ilmetessä saattaisivat valita hoitojen keskeyttämisen tai eutanasian. Kaikki tähän asti elämänlaatua tutkineen tutkimukset on tehty kokonaan lymfoomaa sairastaneilla koirilla tai pääasiassa lymfoomaa sairastaneilla koirilla (Mellanby, Herrtage & Dobson 2003; Tzannes et al. 2008).

Omistajien arvio haittavaikutuksista ja niiden vakavuudesta on usein hyvin subjektiivista. Prospektiivinen tutkimus, jossa haittavaikutukset olisi kysytty erikseen jokaisen hoitokerran jälkeen, olisi antanut luotettavampaa tietoa haittavaikutusten esiintyvyydestä ja vakavuudesta. Tuloksiin saattoi vaikuttaa myös se, että koirat olivat eri hoidon vaiheissa. Koirat, joilla hoito oli vielä kesken kun lomake palautettiin, saattoivat saada hoitojen lopulla lisää haittavaikutuksia tai sitten oireilu väheni loppua kohti. Näiden koirien omistajilla oli myös tuoreessa muistissa hoitojen aiheuttamat tuntemukset verrattuna omistajiin, joiden koirien hoidosta oli kulunut jo jopa neljä vuotta.

KIITOKSET

Haluan kiittää eläinlääkäri Karoliina Autiota, joka otti päävastuun työnohjauksesta ja jakoi aina tilanteesta riippumatta kannustaa, auttaa ja antaa rakentavaa palautetta. Eläinlääkäri Heikki Putrolle kiitos luvasta käyttää omia potilaitaan työni materiaalina sekä kaikista vuosien varrella saamastani käytännönopista. Lisäksi haluan kiittää farmakologian laitokselta eläinlääkäri Marja Raekalliota statistisista neuvoista sekä kurssikaveriani ja opponenttiani Sonja Pitkästä tuesta ja hyvästä palautteesta.

Viimeisenä mutta ei vähäisimpänä suuret kiitokset kaikille kyselyyn osallistuneille koiranomistajille ja erityisesti Laila Jokiniemelle ja Elina Mäkiselle luvasta käyttää lemmikeistään Otosta ja Ässästä otettuja kuvia.

LIITE I Solunsalpaajat

<i>Vaikuttava aine ja kauppanimi</i>	<i>Antotapa</i>	<i>Huomioitavaa</i>
doksorubiini (Adriamycin, Doxorubicin)	IV	maksimi annos 180 – 240 mg/m ² /koira
klorambusiili (Leukeran)	PO	säilytettävä jääkaapissa
L-asparaginaasi (Elspar)	SC, IM	
lomustiini (Lomustine, CEENU)	PO	ei saa luovuttaa omistajalle
prednisoni/-soloni (Prednison, Prednisolon)	PO	
syklofosfamidi (Syklofosamid, Sendoxan)	IV, PO	
vinkristiini (Oncovin)	IV	

LIITE II Haittavaikutusten ehkäisyyn ja hoitoon käytettävät lääkkeet (Moore 2005; Lääketietokeskus 2009; Plumb 2005)

q = tietyn ajan välein, IV = suonensisäisesti, IM = lihaksensisäisesti, PO = suun kautta, SC = nahan alle

<i>Vaikuttava aine</i>	<i>Annos</i>	<i>Antotapa</i>	<i>Huomioitavaa</i>
adrenaliini	0,1 – 0,2 mg/kg	IV, (IM)	lievissä tapauksissa voidaan käyttää myös IM annostelua
ampisilliini	20 – 40 mg/kg q 6 – 8 h	IV	
deksametasoni	0,5 – 1 mg/kg	IV	ehkäistäessä yliherkkyysoireita annetaan 15 – 20 min ennen hoitoa
enrofloksasiini	5 – 20 mg/kg q 12 h	IV, PO	
furosemidi	2,2(– 4,4) mg/kg q 6 – 8 h	IV, IM, PO	Tätä käytetään kertanaanoksena 2 mg/kg, jos jatkuavasti niin sitten pienemmällä annoksella
maropitantti	1 mg/kg q 24 h 2 mg/kg q 24 h	SC PO	
metoklopramidi	0,2 – 0,5 mg/kg q 8 h	IV, SC, PO	
ondansetroni	0,1 – 1 mg/kg q 6 – 24 h	IV, PO	kallis
S-adenosyyli-L-metioniini	17 – 20 mg/kg	PO	annettava tyhjän mahaan
syproheptadiini	0,1 – 0,3 mg/kg q 12 h	PO	erityislupavalmistee
ursodeoksikoolihappo	7,5 mg/kg q 12 h	PO	
trimetopriimi-sulfa	15 – 30 mg/kg q 12 h	IV, PO	

LIITE III Yleisimpiä hoitoprotokollia

COP

Viikko	Vinkristiini	Syklofosfamidi	Prednisoloni	Annokset
1	x	x	x	- vikristiini: 0,75 mg/m ² IV - syklofosfamidi: 250 mg/m ² PO tai 200 mg/m ² IV - prednisoloni: 1 mg/kg SID 7 vrk, jonka jälkeen 1 mg/kg EOD jatkuvasti - mikäli syklofosfamidi aiheuttaa hemorraagisen kystiitin, se vaihdetaan klorambusiiliin (15 mg/m ² PO 4 vrk ajan)
2	x		x	
3	x		x	
4	x	x	x	
5			x	
6			x	
7	x	x	x	
8			x	
9			x	
10	x	x	x	
	↓	↓	↓	

Viikon 10 jälkeen hoitoja jatketaan kolmen viikon välein vinkristiinillä ja syklofosfamidilla, prednisolonin pysyessä jatkuvana lääkityksenä.

VCA-Short

Viikko	Lääke	Annos	Huomioitavaa
1	Vinkristiini	0,7 mg/m ² IV	- mikäli täydellinen remissio saavutetaan hoidot lopetetaan viikon 19 jälkeen - mikäli syklofosfamidi aiheuttaa hemorraagisen kystiitin, se vaihdetaan klorambusiiliin (1,4 mg/kg PO) - furosemidia annetaan jokaisen syklofosfamidi annoksen yhteydessä ehkäisemään hemorraagista kystiittiä
	Prednisoloni	2 mg/kg PO SID 7 vrk	
2	Syklofosfamidi	250 mg/m ² IV	
	Prednisoloni	1,5 mg/kg PO SID 7 vrk	
	Furosemidi	2 mg/kg IV	
3	Vinkristiini		
	Prednisoloni	1 mg/kg PO SID 7 vrk	
4	Doksorubisiini	30 mg/m ² IV ≥ 30 kg 1 mg/kg IV < 30 kg	
	Prednisoloni	0,5 mg/kg PO SID 7 vrk	
6	Vinkristiini		
7	Syklofosfamidi		
8	Vinkristiini		
9	Doksorubisiini		
11	Vinkristiini		
12	Syklofosfamidi		
13	Vinkristiini		
14	Doksorubisiini		
16	Vinkristiini		
17	Syklofosfamidi		
18	Vinkristiini		
19	Doksorubisiini		

LIITE IV Kyselylomake

Seuraavien kysymysten avulla pyritään selvittämään koirien elämänlaatua. Miettiessänne vastauksia kysymyksiin, joissa käsitellään koirien elämänlaatua, voitte ajatella, että: 1 = erittäin huono, huonoja päiviä oli lähes koko ajan, 2 = melko huono, huonoja päiviä oli enemmän kuin hyviä, 3 = kohtalainen, hyviä ja huonoja päiviä oli lähes yhtä paljon, 4 = hyvä, hyviä päiviä oli enemmän kuin huonoja, 5 = erittäin hyvä, huonoja päiviä oli erittäin harvoin.

Ympyröikää sopivin vaihtoehto.

1. Minkälaisena koitte koiranne elämänlaadun ennen sairastumista?
(1 = erittäin huono, 5 = erittäin hyvä, EOS = en osaa sanoa)

1 2 3 4 5 EOS

2. Minkälaisena koitte koiranne elämänlaadun sairastumisen jälkeen ennen kuin solunsalpaajahoidot aloitettiin? (1 = erittäin huono, 5 = erittäin hyvä)

1 2 3 4 5 EOS

3. Minkälaisena keskimäärin koitte koiranne elämänlaadun solunsalpaajahoidojen aikana? (1 = erittäin huono, 5 = erittäin hyvä)

1 2 3 4 5 EOS

Vastatkaa seuraavaan kahteen kysymykseen (numerot 4 ja 5) vain jos koiranne hoito vietiin loppuun asti hoitosuunnitelman mukaisesti.

4. Minkälaisena koitte/koette koiranne elämänlaadun solunsalpaajahoidojen päättämisen jälkeen? (1 = erittäin huono, 5 = erittäin hyvä)

1 2 3 4 5 EOS

5. Mitä koirallenne tapahtui hoitojen lopettamisen jälkeen? Valitkaa tarvittaessa useampi vaihtoehto.

Koirani on edelleen elossa eikä lymfooma ole uusiutunut†

Koirani sairastui uudelleen†

hoidot aloitettiin uudestaan†

koirani on elossa, mutta hoitoja ei aloitettu uudelleen†

koirani jouduttiin lopettamaan†

Koirani ei ole enää elossa, mutta se ei kuollut lymfoomaan†

Jos koiranne ei ole enää elossa, kirjoittakaa tähän koiranne kuolinpäivä/-vuosi tai ikä kuolinhetkellä (niin tarkkaan kun muistatte)_____

Seuraavassa kysymyksessä selvitetään hoitojen aiheuttamia haittavaikutuksia, sekä niiden vakavuutta ja kestoa.

Vakavuus kohdassa 1 = lievää oireilua, ei vaikuttanut merkittävästi normaaliin elämään, 2 = kohtalaista oireilua, vaikutti normaaliin elämään ja/tai vaati esimerkiksi lääkettä ja 3 = erittäin vakavaa oireilua, vaikutti merkittävästi normaaliin elämään ja/tai vaati hoitoa esim. eläinlääkärin vastaanotolla.

Kesto kohdassa 1 = satunnaisesti yksittäisten hoitojen jälkeen, 2 = melkein jokaisen hoitokerran jälkeen, 3 = jatkui koko solunsalpaaja hoitojen ajan

6. Aiheutuiko hoidosta haittavaikutuksia koirallanne?

Ei _____ Kyllä _____, mitä?

oksentelu†

vakavuus:	1	2	3
kesto:	1	2	3

ripuli†

vakavuus:	1	2	3
kesto:	1	2	3

väsytys/masentuneisuus/apaatisuus†

vakavuus:	1	2	3
kesto:	1	2	3

ruokahaluttomuus†

vakavuus:	1	2	3
kesto:	1	2	3

painon putoaminen

yleisinfektio, joka vaati antibioottihoitoa†

karvojen lähtö†

virtsaiteiden ongelmia (esim. tulehdus, verivirtsaisuus)†

jotain muita haittavaikutuksia (mitä, kuinka vakavia ja kuinka usein)?:

7. Jouduttiinko hoidot lopettamaan kesken?

Ei _____ Kyllä _____, miksi?

Koirani sairaus ei vastannut halutulla tavalla hoitoon †

Hoidon aiheuttamat haittavaikutukset olivat liian vakavia †

Mitkä haittavaikutukset johtivat päätökseenne lopettaa hoidot?

Hoidot olivat liian kalliita †

Tiheät hoitokäynnit rasittivat liikaa minua ja/tai koiraani †

Joku muu syy: _____

Jos koiranne ei ole enää elossa, kirjoittakaa tähän koiranne kuolinpäivä/-vuosi tai ikä kuolinhetkellä (niin tarkkaan kun muistatte) _____

Seuraavien kysymysten avulla on tarkoitus selvittää omistajien suhtautumista hoitoihin.

8. Saitteko klinikalla mielestänne riittävästi tietoa itse sairaudesta? (1 = täysin erimieltä, 5 = täysin samaa mieltä).

1 2 3 4 5 EOS

9. Saitteko klinikalla mielestänne riittävästi tietoa solunsalpaajahoidoista (esim. kuinka hoito toteutetaan, haittavaikutukset, ennuste yms.)? (1 = täysin erimieltä, 5 = täysin samaa mieltä).

1 2 3 4 5 EOS

10. Tiesittekö ennen omakohtaista kokemusta, että koirien kasvainsairauksia voidaan hoitaa solunsalpaajilla?

En _____ Kyllä _____

11. Kuinka vaikea oli tehdä päätös solunsalpaaja hoitojen aloittamisesta? (1 = erittäin vaikea, 5 = ei ollenkaan vaikea)

1 2 3 4 5 EOS

12. Minkälaiset asiat mietityttivät ennen hoitopäätöksen tekoa?

hoitojen haittavaikutukset†

ennuste†

hoitojen hinta†

jotkut muut asiat, mitkä? _____

13. Kuinka muut ihmiset suhtautuivat päätökseenne hoidattaa koiraanne solunsalpaajilla? (1 = suurin osa negatiivisesti, 5 = suurin osa positiivisesti)

1 2 3 4 5 EOS

14. Kuinka tyytyväinen olitte koiraanne saamaan hoitoon? (1 = en ollenkaan tyytyväinen, 5 = erittäin tyytyväinen)

1 2 3 4 5 EOS

15. Jos voisitte jälkeenpäin valita, olisitteko edelleen valinneet solunsalpaajahoidot koirallenne?

En _____ Kyllä _____

Jos vastasitte EN, niin miksi ette? _____

16. Jos Teillä olisi joku muu lemmikki, joka sairastuisi johonkin kasvainsairauteen, voisitteko ajatella solunsalpaajahoidoja yhtenä hoitovaihtoehtona?

En _____ Kyllä _____

Jos vastasitte EN, niin miksi ette? _____

Kiitos vastauksistanne.

LÄHDELUETTELO

- Alberts B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P.: 2003, "Cell-Cycle Control and Cell Death". Kirjassa: *Essential Cell Biology*, toim. Alberts B., Bray D., Hopkin K., et al, 2. painos, Garland, New York, USA, s. 611 – 636.
- Baskin, C., Couto, G. & Wittum, T.: 2000, "Factors influencing first remission and survival in 145 dogs with lymphoma: a retrospective study", *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 36, s. 404 – 409.
- Bergman, P.J., Ogilvie, G.K. & Powers, B.E.: 1996, "Monoclonal antibody C219 immunohistochemistry against P-glycoprotein: sequential analysis and predictive ability in dogs with lymphoma", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 10, no. 6, s. 354 – 359.
- Blackwood, L., Sullivan, M. & Lawson, H.: 1997, "Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma: a review of 84 cases", *The Journal of Small Animal Practice*, vol. 38, no. 2, s. 62 – 69.
- Blair, A.: 1990, "Herbicides and non-Hodgkin's lymphoma: new evidence from a study of Saskatchewan farmers", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 82, no. 7, s. 544 – 545.
- Brick, J.O., Roenigk, W.J. & Wilson, G.P.: 1968, "Chemotherapy of malignant lymphoma in dogs and cats", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 153, no. 1, s. 47 – 52.
- Bronden, L.B., Rutteman, G.R., Flagstad, A. & Teske, E.: 2003, "Study of dog and cat owners' perceptions of medical treatment for cancer", *The Veterinary Record*, vol. 152, no. 3, s. 77 – 80.
- Brooks, M.B. & Catalfamo, J.L.: 2005, "Platelet Disorders and von Willebrand Disease". Kirjassa: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat E-edition*, toim. Ettinger S.J. & Feldman E.C., 6. painos, Elsevier Saunders, St Louis, USA, s. 1918 – 1929.
- Carioto, L.M., Kruth, S.A., Betts, D.H. & King, W.A.: 2001, "Telomerase activity in clinically normal dogs and dogs with malignant lymphoma", *American Journal of Veterinary Research*, vol. 62, no. 9, s. 1442 – 1446.
- Charney, S.C., Bergman, P.J., Hohenhaus, A.E. & McKnight, J.A.: 2003, "Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996)", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 222, no. 10, s. 1388 – 1393.
- Chun, R., Garrett, L.D. & Vail, D.M.: 2007, "Cancer Chemotherapy". Kirjassa: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, toim. Withrow S.J. & Vail D.M., 4. painos, Saunders Elsevier, St. Louis, MO, USA, s. 163 – 192.
- Couto, G.C.: 2003a, "Complications of Cancer Chemotherapy". Kirjassa: *Small Animal Internal Medicine*, toim. Nelson R.W. & Couto G.C., 3. painos, Mosby, St. Louis MO, USA, s. 1108 – 1116.
- Couto, G.C.: 2003b, "Cytology". Kirjassa: *Small Animal Internal Medicine*, toim. Nelson R.W. & Couto G.C., 3. painos, Mosby, St. Louis MO, USA, s. 1093 – 1099.

- Couto, G.C.: 2003c, "Lymphoma in the Cat and Dog". Kirjassa: *Small Animal Internal Medicine*, toim. Nelson R.W. & Couto G.C., 3. painos, Mosby, St. Louis MO, USA, s. 1123 – 1132.
- Coyle, K.A. & Steinberg, H.: 2004, "Characterization of lymphocytes in canine gastrointestinal lymphoma", *Veterinary Pathology*, vol. 41, no. 2, s. 141 – 146.
- Cvetkovic, R.S. & Scott, L.J.: 2005, "Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy", *Drugs*, vol. 65, no. 7, s. 1005 – 1024.
- Day, M.J. & Whitbread, T.J.: 1995, "Pathological diagnoses in dogs with lymph node enlargement", *The Veterinary Record*, vol. 136, no. 3, s. 72 – 73.
- de Lorimier, L.P.: 2006, "Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma", *The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, vol. 36, no. 1, s. 213 – 28, viii-ix.
- Dhaliwal, R., Kitchell, B. & Messick, J.: 2003a, "Canine lymphosarcoma: clinical features.", *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.*, vol. 25, no. 8, s. 572 – 583.
- Dhaliwal, R., Kitchell, B. & Messick, J.: 2003b, "Canine lymphosarcoma: diagnosis and treatment.", *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, vol. 25, no. 8, s. 584 – 601.
- Dorn, C.R., Taylor, D.O., Frye, F.L. & Hibbard, H.H.: 1968, "Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. I. Methodology and description of cases", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 40, no. 2, s. 295 – 305.
- Edwards, D.S., Henley, W.E., Harding, E.F., Dobson, J.M. & Wood, J.L.: 2003, "Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs", *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 1, no. 4, s. 200 – 206.
- Elonen, E.: 2007, "Kasvainten lääkehoito". Kirjassa: *Farmakologia ja toksikologia*, toim. Koulu M., Tuomisto J. & Airas L., 7. uud. painos, Medicina, Kuopio, Suomi, s. 951 – x.
- Elonen, E. & Järviluoma, E.: 1998a, "Resistenssi solunsalpaajahoidolle". Kirjassa: *Solunsalpaajahoito-opas*, toim. Elonen E. & Järviluoma E., Duodecim, Helsinki, Suomi, s. 70 – 82.
- Elonen, E. & Järviluoma, E.: 1998b, "Solunsalpaajat". Kirjassa: *Solunsalpaajahoito-opas*, toim. Elonen E. & Järviluoma E., Duodecim, Helsinki, Suomi, s. 117 – 271.
- Elonen, E. & Järviluoma, E.: 1998c, "Solunsalpaajien vaikutusmekanismeista". Kirjassa: *Solunsalpaajahoito-opas*, toim. Elonen E. & Järviluoma E., Duodecim, Helsinki, s. 47.
- Fournel-Fleury, C., Ponce, F., Felman, P., Blavier, A., Bonnefont, C., Chabanne, L., Marchal, T., Cadore, J.L., Goy-Thollot, I., Ledieu, D., Ghernati, I. & Magnol, J.P.: 2002, "Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases", *Veterinary Pathology*, vol. 39, no. 1, s. 92 – 109.
- Garrett, L.D., Thamm, D.H., Chun, R., Dudley, R. & Vail, D.M.: 2002, "Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 16, no. 6, s. 704 – 709.

- Gaschen, F.P. & Teske, E.: 2005, "Paraneoplastic Syndrome". Kirjassa: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat E-edition*, toim. Ettinger S.J. & Feldman E.C., 6. painos, Elsevier Saunders, St Louis, USA, s. 789 – 795.
- Gavazza, A., Presciuttini, S., Barale, R., Lubas, G. & Gugliucci, B.: 2001, "Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 15, no. 3, s. 190 – 195.
- Ghernati, I., Auger, C., Chabanne, L., Corbin, A., Bonnefont, C., Magnol, J.P., Fournel, C., Rivoire, A., Monier, J.C. & Rigal, D.: 1999, "Characterization of a canine long-term T cell line (DLC 01) established from a dog with Sezary syndrome and producing retroviral particles", *Leukemia: Official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, vol. 13, no. 8, s. 1281 – 1290.
- Golden, D.L. & Langston, V.C.: 1988, "Uses of vincristine and vinblastine in dogs and cats", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 193, no. 9, s. 1114 – 1117.
- Hanai, K., Takaba, K., Manabe, S., Nakano, M., Kohda, A. & Matsuo, M.: 1996, "Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin", *The Journal of Toxicological Sciences*, vol. 21, no. 1, s. 1 – 10.
- Hicks, E.B., Rappaport, H. & Winter, W.J.: 1956, "Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases", *Cancer*, vol. 9, no. 4, s. 792 – 821.
- Isola, J.: 2003, "Syövän synty, kasvu ja leviäminen". Kirjassa: *Syöpätaudit*, toim. Joensuu H., Roberts P.J. & Lyly T., 3. painos, Duodecim, Helsinki, Suomi, s. 16 – 33.
- Jagielski, D., Lechowski, R., Hoffmann-Jagielska, M. & Winiarczyk, S.: 2002, "A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000)", *Journal of Veterinary Medicine - A Physiology, Pathology, Clinical medicine*, vol. 49, no. 8, s. 419 – 424.
- Keller, E.T.: 1992, "Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma", *Cancer*, vol. 70, no. 9, s. 2334 – 2337.
- Kristal, O., Rassnick, K.M., Gliatto, J.M., Northrup, N.C., Chretien, J.D., Morrison-Collister, K., Cotter, S.M. & Moore, A.S.: 2004, "Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 18, no. 1, s. 75 – 80.
- Lääketietokeskus: 2009, *Pharmaca Fennica Veterinaria 2009*, Lääketietokeskus, Helsinki, Suomi.
- Lee, J.J., Hughes, C.S., Fine, R.L. & Page, R.L.: 1996, "P-glycoprotein expression in canine lymphoma: a relevant, intermediate model of multidrug resistance", *Cancer*, vol. 77, no. 9, s. 1892 – 1898.
- MacEwen, E.G., Patnaik, A.K. & Wilkins, R.J.: 1977, "Diagnosis and treatment of canine hematopoietic neoplasms", *The Veterinary Clinics of North America*, vol. 7, no. 1, s. 105 – 118.
- Madewell, B.R. & Feldman, B.F.: 1980, "Characterization of anemias associated with neoplasia in small animals", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 176, no. 5, s. 419 – 425.

- Mauldin, G.E., Fox, P.R., Patnaik, A.K., Bond, B.R., Mooney, S.C. & Matus, R.E.: 1992, "Doxorubicin-induced cardiotoxicosis. Clinical features in 32 dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 6, no. 2, s. 82 – 88.
- Mayr, B., Holzheu, M., Schaffner, G. & Reifinger, M.: 2003, "N-ras mutation in a canine lymphoma: short communication", *Acta Veterinaria Hungarica*, vol. 51, no. 1, s. 91 – 94.
- Mellanby, R.J., Herrtage, M.E. & Dobson, J.M.: 2003, "Owners' assessments of their dog's quality of life during palliative chemotherapy for lymphoma", *The Journal of Small Animal Practice*, vol. 44, no. 3, s. 100 – 103.
- Meurs, K.M.: 2005, "Primary Myocardial Disease in the Dogs". Kirjassa: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, toim. Ettinger S.J. & Feldman E.C., 6. painos, Elsevier Saunders, St Louis, USA, s. 1077 – 1082.
- Meyer, D.J.: 2001, "The Acquisition and Management of Cytology Specimens". Kirjassa: *Atlas of Canine and Feline Cytology*, toim. Raskin R.E. & Meyer D.J., Saunders, Philadelphia, USA, s. 1 – 18.
- Moore, A.S., Cotter, S.M., Rand, W.M., Wood, C.A., Williams, L.E., London, C.A., Frimberger, A.E. & L'Heureux, D.A.: 2001, "Evaluation of a discontinuous treatment protocol (VELCAP-S) for canine lymphoma", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 15, no. 4, s. 348 – 354.
- Moore, A.S., London, C.A., Wood, C.A., Williams, L.E., Cotter, S.M., L'Heureux, D.A. & Frimberger, A.E.: 1999, "Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 13, no. 5, s. 395 – 398.
- Moore, A.S.: 2005, "Practical Chemotherapy". Kirjassa: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat E-edition*, toim. Ettinger S.J. & Feldman E.C., Elsevier Saunders, St. Louis, USA, s. 713 – 720.
- Moore, A.S. & Ogilvie, G.K.: 2006, "Lymphoma". Kirjassa: *Managing the Canine Cancer Patient: A Practical Guide to Compassionate Care*, toim. Ogilvie G.K. & Moore A.S., Veterinary Learning Systems, Yardley, PA, USA, s. 329 – 358.
- Moore, P.F., Olivry, T. & Naydan, D.: 1994, "Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells", *The American Journal of Pathology*, vol. 144, no. 2, s. 421 – 429.
- Morrison-Collister, K., Rassnick, K., Northrup, N., Kristal, O., Chretien, J., Williams, L., Cotter, S. & Moore, A.: 2003, "A combination chemotherapy protocol with MOPP and CCNU consolidation (Tufts VELCAP-SC) for the treatment of canine lymphoma", *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 1, no. 4, s. 180 – 190.
- Muller, G.H., Scott, D.W., Miller, W.H. & Griffin, G.E.: 2001, "Lymphohistocytic Neoplasms". Kirjassa: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, toim. Muller G.H., Scott D.W., Miller W.H. & Griffin G.E., 6. painos, Saunders, Philadelphia, USA, s. 1330 – 1356.
- Ogilvie, G.K. & Moore, A.S.: 2006, "Prevention and Treatment of Nausea and Vomiting" Kirjassa: *Managing the Canine Cancer Patient: A Practical Guide to Compassionate Care*, toim. Ogilvie G.K. & Moore A.S., Veterinary Learning Systems Inc., Yardley, PA, USA, s. 225 – 229.

- Parodi, A., Wyers, M. & Paris, J.: 1968, "Incidence of canine lymphoid leukosis. Age, sex and breed distribution; results of a necropsic survey", *Bibliotheca Haematologica*, vol. 30, s. 263 – 267.
- Peterson, J.L., Couto, C.G., Hammer, A.S. & Ayl, R.D.: 1992, "Acute sterile hemorrhagic cystitis after a single intravenous administration of cyclophosphamide in three dogs", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 201, no. 10, s. 1572 – 1574.
- Piek, C.J., Rutteman, G.R. & Teske, E.: 1999, "Evaluation of the results of a L-asparaginase-based continuous chemotherapy protocol versus a short doxorubicin-based induction chemotherapy protocol in dogs with malignant lymphoma", *The Veterinary Quarterly*, vol. 21, no. 2, s. 44 – 49.
- Plumb, D.C.: 2005, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5. painos, Blackwell Pub., USA.
- Price, G.S. & Frazier, D.L.: 1998, "Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 12, no. 4, s. 267 – 271.
- Price, G.S., Page, R.L., Fischer, B.M., Levine, J.F. & Gerig, T.M.: 1991, "Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 5, no. 5, s. 259 – 262.
- Priester, W.A. & McKay, F.W.: 1980, "The occurrence of tumors in domestic animals", *National Cancer Institute Monograph*, vol. 54, no. 54, s. 1 – 210.
- Raskin, R.E.: 2001, "Lymphoid System". Kirjassa: *Atlas of Canine and Feline Cytology*, toim. Raskin R.E. & Meyer D.J., Saunders, Philadelphia, USA, s. 93 – 134.
- Reif, J.S., Lower, K.S. & Ogilvie, G.K.: 1995, "Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma", *American Journal of Epidemiology*, vol. 141, no. 4, s. 352 – 359.
- Rosenberg, M.P., Matus, R.E. & Patnaik, A.K.: 1991, "Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 5, no. 5, s. 268 – 271.
- Rosol, T.J., Nagode, L.A., Couto, C.G., Hammer, A.S., Chew, D.J., Peterson, J.L., Ayl, R.D., Steinmeyer, C.L. & Capen, C.C.: 1992, "Parathyroid hormone (PTH)-related protein, PTH, and 1,25-dihydroxyvitamin D in dogs with cancer-associated hypercalcemia", *Endocrinology*, vol. 131, no. 3, s. 1157 – 1164.
- Rothuizen, J.: 2005, "General Principles in the Treatment of Liver Disease". Kirjassa: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat E-edition*, toim. Ettinger S.J. & Feldman E.C., 6. painos, Elsevier Saunders, St Louis, USA, s. 1435 – 1442.
- Ruslander, D.A., Gebhard, D.H., Tompkins, M.B., Grindem, C.B. & Page, R.L.: 1997, "Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders", *In Vivo (Athens, Greece)*, vol. 11, no. 2, s. 169 – 172.
- Simon, D., Moreno, S., Hirschberger, J., Moritz, A. & et al.: 2008, "Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 232, no. 6, s. 879 – 885.

- Sjaastad, Ø.V., Hove, K. & Sand, O.: 2003, "Immunology". Kirjassa: *Physiology of Domestic Animals*, toim. Sjaastad Ø.V., Hove K. & Sand O., Scandinavian Veterinary Press, Oslo, Norja, s. 305 – 322.
- Squire, R.A., Bush, M., Melby, E.C., Neeley, L.M. & Yarbrough, B.: 1973, "Clinical and pathologic study of canine lymphoma: clinical staging, cell classification, and therapy", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 51, no. 2, s. 565 – 574.
- Starrak, G.S., Berry, C.R., Page, R.L., Johnson, J.L. & Thrall, D.E.: 1997, "Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma", *Veterinary Radiology & Ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, vol. 38, no. 6, s. 411 – 418.
- Steinberg, H., Dubielzig, R.R., Thomson, J. & Dzata, G.: 1995, "Primary gastrointestinal lymphosarcoma with epitheliotropism in three Shar-pei and one boxer dog", *Veterinary Pathology*, vol. 32, no. 4, s. 423 – 426.
- Swanson, J.F. 1990, "Ocular manifestations of systemic disease in the dog and cat. Recent developments", *The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, vol. 20, no. 3, s. 849 – 867.
- Thamm, D.H. & Vail, D.M. 2007, "Aftershocks of Cancer Chemotherapy: Managing Adverse Effects", *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 43, s. 1 – 7.
- Tuominen, R.K.: 2007, "Lisämunuaisen kuorikerroshormonit". Kirjassa: *Farmakologia ja toksikologia*, toim. Koulu M., Tuomisto J. & Airas L., 7. uud. painos, Medicina, Kuopio, Suomi, s. 687 – 699.
- Tzannes, S., Hammond, M.F., Murphy, S., Sparkes, A. & Blackwood, L.: 2008, "Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma", *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 10, no. 1, s. 73 – 81.
- Vail, D.M., Ogilvie, G.K., Wheeler, S.L., Fettman, M.J., Johnston, S.D. & Hegstad, R.L.: 1990, "Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 4, no. 1, s. 8 – 11.
- Vail, D.M. & Thamm, D.H.: 2005, "Hematopoietic Tumors". Kirjassa: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat E-edition*, toim. Ettinger S.J. & E.C. Feldman, 6. painos, Elsevier Saunders, St. Louis, USA, s. 732 – 747.
- Vail, D.M. & Young, K.M.: 2007, "Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemia". Kirjassa: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, toim. Withrow S.J. & Vail D.M., 4. painos, Saunders Elsevier, St. Louis, MO, s. 699 – 732.
- Valerius, K.D., Ogilvie, G.K., Fettman, M.J., Walton, J.A., Richardson, K., Powers, B.E., McNiel, E.A. & Rogers, Q.R.: 1999, "Comparison of the effects of asparaginase administered subcutaneously versus intramuscularly for treatment of multicentric lymphoma in dogs receiving doxorubicin", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 214, no. 3, s. 353 – 356.
- Veldhoen, N., Stewart, J., Brown, R. & Milner, J.: 1998, "Mutations of the p53 gene in canine lymphoma and evidence for germ line p53 mutations in the dog", *Oncogene*, vol. 16, no. 2, s. 249 – 255.

- Weiden, P.L., Storb, R., Kolb, H.J., Ochs, H.D., Graham, T.C., Tsoi, M.S., Schroeder, M.L. & Thomas, E.D.: 1974, "Immune reactivity in dogs with spontaneous malignancy", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 53, no. 4, s. 1049 – 1056.
- Weller, R.E.: 1985, "Paraneoplastic disorders in dogs with hematopoietic tumors", *The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, vol. 15, no. 4, s. 805 – 816.
- Willard, M.D. 2003, "Disorders of the Intestinal Tract". Kirjassa: *Small Animal Internal Medicine*, toim. Nelson R.W. & Couto G.C., 3. painos, Mosby, St. Louis, MO, USA, s. 431 – 465.
- Williams, L.E., Johnson, J.L., Hauck, M.L., Ruslander, D.M., Price, G.S. & Thrall, D.E.: 2004, "Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma", *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 18, no. 5, s. 703 – 709.
- Wrigley, R.H., Konde, L.J., Park, R.D. & Lebel, J.L.: 1988, "Ultrasonographic features of splenic lymphosarcoma in dogs: 12 cases (1980-1986)", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 193, no. 12, s. 1565 – 1568.
- Yazawa, M., Okuda, M., Kanaya, N., Hong, S.H., Takahashi, T., Ohashi, E., Nakagawa, T., Nishimura, R., Sasaki, N., Masuda, K., Ohno, K. & Tsujimoto, H.: 2003, "Molecular cloning of the canine telomerase reverse transcriptase gene and its expression in neoplastic and non-neoplastic cells", *American Journal of Veterinary Research*, vol. 64, no. 11, s. 1395 – 1400.