

Chłoniak płuc – opis przypadku

DARIUSZ JAGIELSKI, MAGDALENA OSTRZESZEWICZ, ROMAN LECHOWSKI

Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

Jagielski D., Ostrzeszewicz M., Lechowski R.

Lung lymphoma: A case study

Summary

The aim of this study was to describe the case of a 5-year-old female Golden retriever with malignant lymphoma. The dog was presented to the veterinarian because of respiratory tract disorders, mainly respiratory distress. At first, pneumonia was suspected on the basis of imaging diagnostic results and the absence of malignant cells in material from a biopsy of the enlarged lymph nodes. Ultimately, bronchoscopy provided sufficient basis for the final diagnosis: malignant pulmonary lymphoma. Then it was possible to administer appropriate therapy, which prolonged the patient's life for almost 3 years. The description of this case may be very useful for practitioners because of the uncommon course of the diagnostic and treatment process.

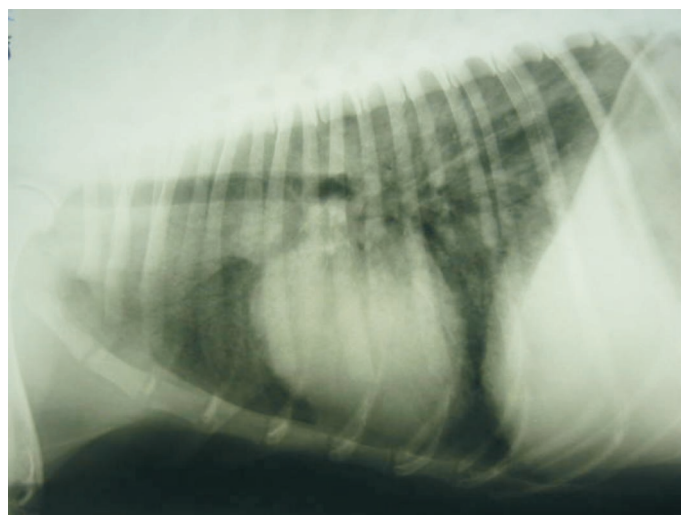
Keywords: lymphoma, dog, bronchoscopy

Chłoniak jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u psów. Przedstawiony poniżej przypadek opisuje nietypowy przebieg rozpoznania i leczenia chłoniaka przebiegającego z nacieczeniem tkanki płucnej. Celem opracowania było zwrócenie uwagi lekarzy praktyków na problemy mogące towarzyszyć rozpoznaniu tego nowotworu w przypadku nieklasycznego jego przebiegu.

Opis przypadku

Suka rasy golden retriever, w wieku 5 lat została skierowana na badanie bronchoskopowe z powodu utrzymujących się objawów duszności. Z wywiadu uzyskano informacje o nietolerancji wysiłkowej i niechęci do ruchu występujących od ponad dwóch miesięcy. W tym czasie pies był leczony w innej lecznicy z rozpoznaniem zapalenia gardła (amoksylicyna z kwasem klawulanowym przez 5 dni). W badaniach krwi stwierdzono wówczas leukocytozę (21,6 tys./mm³), pozostałe parametry utrzymywały się w granicach normy (tab. 1; bad. 1). Dwa tygodnie później usunięto macicę i jajniki w związku z rozpoznaniem ropomacicza. Cały czas utrzymywał się surowiczy wypływ z nosa i osłabienie. Wykonano oznaczenie przeciwciał IgE we krwi celem wykazania reakcji alergicznej, uzyskując jednak wynik ujemny. Podjęto decyzję o odesłaniu pacjenta na konsultację internistyczną. W czasie pierwszej wizyty w Klinice Małych Zwierząt podczas badania klinicznego stwierdzono przekrwienie spojówek, błony śluzowe jamy ustnej były różowe, wilgotne, w okolicy łuków podniebnych zalegała gęsta wydzielina, węzły chłonne podżuchwowe były powiększone, niesymetryczne – lewy większy, wielkości małej pięści, o nieregularnym kształcie, węzły chłonne przedłopatkowe nieco powiększone, niesymetrycz-

ne, węzły chłonne podkolanowe niepowiększone, krtań była tkliwa, stwierdzono duszność wdechową oraz wzmożony szmer nad całym polem osłuchowym płuc. Podczas badania doszło do zasinienia języka. Wykonano zdjęcia rentgenowskie płuc, na których uwidoczniło się znaczne stopnia nieregularne zacienienia w polach doczaszkowych i doogonowych płuc o charakterze pęcherzykowym z odcinkowo widocznym bronchogramem powietrznym, odcinkowo nieznanie wyrażone zatarcie sylwetki serca oraz tchawicę nieznanie przemieszczoną dokręgosłupowo. Stwierdzono radiologiczne cechy powiększenia węzłów chłonnych śródpiersiowych. Obraz rtg wskazywał na zmiany zapalne o charakterze pęcherzykowym (ryc. 1). Badanie morfolo-



Ryc. 1. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej wykonane w projekcji profilowej (dzięki uprzejmości lek. wet. Mariusza Siedlickiego)

Tab. 1. Wyniki badań morfologicznych krwi i biochemicznych surowicy badanego psa

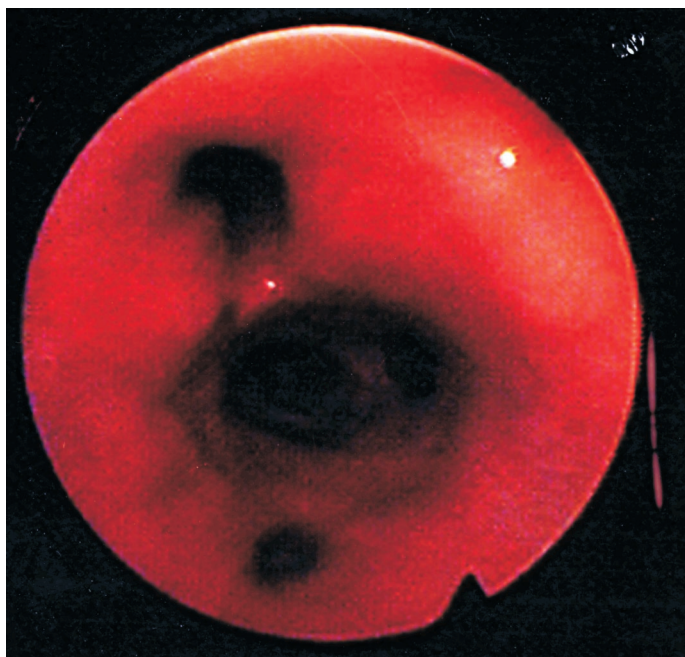
Parametry	Badanie					
	1 16.07.2008	2 26.09.2008	3 03.10.2008	4 14.10.2008	5 23.10.2008	6 23.09.2009
Krwinki białe ($10^9/l$)	21,6	36,8	20,4	23,5	18,6	43,7
Granulocyty obojętnochłonne pałeczkowate (%)	0	6	0	0	3	1
Granulocyty obojętnochłonne segmentowane (%)	67	84	61	80	76	96
Limfocyty (%)	26	10	39	19	21	3
Monocyty (%)	4	0	0	0	0	0
Granulocyty kwasochłonne (%)	3	0	0	1	0	0
Krwinki czerwone ($10^{12}/l$)	6	6,73	6,68	6,52	5,91	6,5
Ht (l/l)	42,6	48,1	46,3	45,6	41,2	45,2
Hb (g/l)	16	16,9	16,2	16,5	14,5	15,3
MCV (fl)	70,9	70,2	69	70	-	70
MCHC (g/dl)	37,5	-	-	36,2	-	33,9
MCH (pg)	26,6	-	-	25,3	-	23,6
Płytki krwi ($10^9/l$)	433	431	487	375	353	323
AST (U/l)	34,1	25,2	-	-	-	-
ALT (U/l)	20,5	58,4	-	-	150,1	20,4
ALP (U/l)	44	-	-	-	185	-
Glukoza (mg/dl)	76,4	-	-	-	-	-
Kreatynina (mg/dl)	1,1	1	-	-	1,2	1,34
Mocznik (mg/dl)	34,3	-	-	-	-	42
Białko całkowite (g/dl)	5,8	5,24	-	-	-	5,65
Albuminy (g/l)	31,4	-	-	-	30	42,7
Ca (mg/dl)	-	9	-	-	9	8,9

giczne krwi i biochemiczne surowicy wykazało leukocytozę $36,8 \text{ tys./mm}^3$, pozostałe parametry mieściły się w granicach normy (tab. 1; bad. 2). Zdecydowano o wykonaniu biopsji cienkoigłowej węzła chłonnego podżuchowego oraz podano ceftriakson (Biotrakson; 30 mg/kg dziennie iv.), kwas tolfenamowy (Tolfedine; 4 mg/kg jednorazowo sc.) oraz deksametazon (Dexaven $0,5 \text{ mg/kg}$ dziennie im. przez 3 dni celem ograniczenia reakcji zapalnej). Zalecono podawanie teofiliny (Theovent; $100 \text{ mg } 2 \times$ dziennie p.o.). Po biopsji cienkoigłowej węzła chłonnego podżuchowego doszło do znacznego jego obrzęku i zmniejszenia przesuwalności.

W obrazie mikroskopowym preparatu wykonanego z materiału biopsyjnego dominowały cechy rozrostu odczynowego, ale z uwagi na stosunkowo dużą liczbę komórek blastycznych wskazane było powtórzenie badania po leczeniu stanu zapalnego. Zalecono codzienną toaletę okolicy węzła. Podczas wizyty pobrano z węzła gęstą, ropną wydzielinę i wykonano jej badanie mikrobiologiczne. Z uwagi na utrzymującą się duszność podano preparat Dexafort $1,3 \text{ ml}$ im., pomimo ropnego stanu zapalnego w węzle chłonnym. Z wydzieliny ropnej wyhodowano średnio liczne *Enterococcus spp.* wrażliwe na penicylinę, amoksyicylinę i amoksyicylinę z kwasem klawulanowym. Ponowne badanie morfologiczne krwi wykazało obniżenie liczby leukocytów do

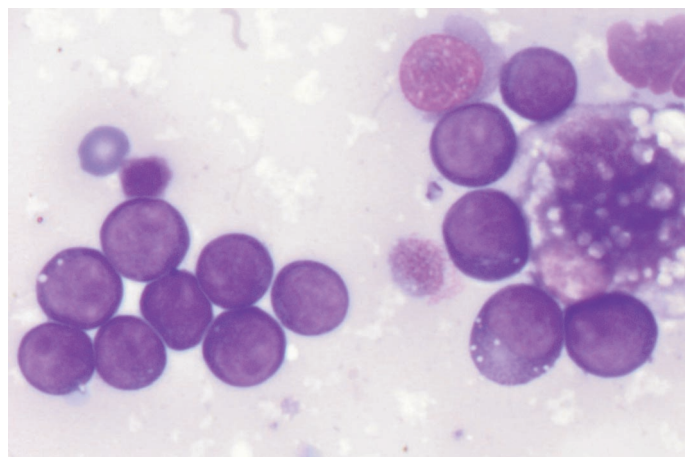
$20,4 \text{ tys./mm}^3$ oraz wzrost odsetka limfocytów do 39% (tab. 1, bad. 3). Po 10 dniach stosowania antybiotyku przeprowadzono ponowne badanie kliniczne. Z wywiadu wynikało, że temperatura w ostatnich dniach utrzymywała się w granicach $38-39^\circ\text{C}$, natomiast duszność utrzymywała się nadal. Podczas badania stwierdzono bladoróżowe błony śluzowe, czas kapilarny 1 s, węzły chłonne podżuchowe powiększone, przedłopatkowe powiększone niesymetryczne, przesuwalne, tęgie, niebolesne, podkolanowe niepowiększone. Klinicznie cechy zapalenia okolicy węzła chłonnego podżuchowego lewego ustąpiły, pozostał tylko lekki obrzęk tkanki podskórnej okolicy przedpiersia. Wykonano powtórne badania krwi (tab. 1; bad. 4) i radiologiczne klatki piersiowej, w którym nie wykazano istotnych różnic w stosunku do badania poprzedniego.

W związku z utrzymującą się leukocytozą $23,5 \text{ tys./mm}^3$ oraz brakiem poprawy w obrazie radiologicznym płuc podjęto decyzję o wykonaniu bronchoskopii. Pies został poddany znieczuleniu ogólnemu z wykorzystaniem butorfanolu (Butomidol; $0,1 \text{ mg/kg}$ im.) i medetomidyny (Cepetor; $0,04 \text{ mg/kg}$ im.) podanych domięśniowo oraz pentobarbitalu (Thiopental; 10 mg/kg iv.). Endoskopię przeprowadzono w pozycji mostkowej przy użyciu endoskopu giętkiego XP20 firmy Olympus. Podczas badania stwierdzono powiększenie i zaczerwienienie migdałków podniebiennych



Ryc. 2. Obraz endoskopowy oskrzeli

Objaśnienie: Uwagę zwraca rozpulchniona, zaczerwieniona błona śluzowa, z nastrzykanymi naczyniami krwionośnymi oraz widoczna w świetle umiarkowana ilość gęstej, ropnej wydzieliny.



Ryc. 3. Obraz cytopatologiczny popłuczyn z drzewa oskrzelowego psa

Objaśnienie: Widoczne duże i średnie komórki blastyczne, uwagę zwraca obecność jąder, chociaż niezbyt wyraźnych, a także umiarkowanej objętości zasadochłonnej cytoplazmy. Duża komórka po stronie prawej to makrofag oskrzelikowy. Obraz cytopatologiczny wskazuje na obecność chłoniaka blastycznego, jakkolwiek jego podtyp nie został precyzyjnie określony (podejrzanie chłoniaka wielopostaciowego centroblastycznego). Barwienie barwnikiem Giemsa, powiększenie 1000 × (dzięki uprzejmości dr. Rafała Sapieryńskiego).

z obecnością wybroczyn, w okolicy krtani zalegającą niewielką ilością pianistej wydzieliny, błona śluzowa krtani, tchawicy i dostępnych do badania oskrzeli była rozpulchniona, zaczerwieniona, z nastrzykanymi naczyniami krwionośnymi, w świetle tchawicy i oskrzeli zalegała umiarkowana ilość gęstej ropnej wydzieliny (ryc. 2). Wydzielinę pobrano do badań cytologicznych i mikrobiologicznych. W preparacie cytologicznym stwierdzono komórki nabłonka oddechowego, granulocyty obojętnochłonne oraz liczne wielopostaciowe komórki limfoidalne, w tym liczne ich postaci blastyczne (ryc. 3). Wyniki badania skłoniły do rozpoznania objęcia płuc procesem nowotworowym przez naciek chłoniaka blastycznego. Z wydzieliny drzewa oskrzelowego wyhodowano średnio liczne *E. coli* hemolityczne, liczne *Pseudomonas spp.* i średnio liczne *Candida spp.* o dość skomplikowanym profilu oporności na leki (tab. 2). Pacjent został skierowany do leczenia onkologicznego.

Wykonana powtórnie biopsja cienkoigłowa nieaspiracyjna powiększonych węzłów chłonnych przedłopatkowych, pachowych, pachwinowych powierzchniowych i podkolanowych pozwoliła na uzyskanie materiału odpowiadającego w obrazie cytopatologicznym chłoniakowi centroblastycznemu wielopostaciowemu z dominacją komórek małych, a badanie immunocytochemiczne potwierdziło jego immunofenotyp (chłoniak

Tab. 2. Wynik badania mikrobiologicznego wydzieliny z drzewa oskrzelowego

Lekooporność	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>	<i>Candida sp.</i>
Amoksylicyna	oporny	oporny	-
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	oporny	oporny	-
Cefuroksym	wrażliwy	oporny	-
Streptomycyna	oporny	oporny	-
Neomycyna	oporny	oporny	-
Gentamycyna	oporny	oporny	-
Oksytetracyklina	oporny	oporny	-
Sulfametoksazol + trimetoprim	wrażliwy	-	-
Norfloksacylna	wrażliwy	oporny	-
Tikarcylina	-	oporny	-
Cefovecin	wrażliwy	-	-
Cefoperazon	-	słabo wrażliwy	-
Imipenem	-	słabo wrażliwy	-
Azlocylina	-	oporny	-
Mikonazol	-	-	wrażliwy
Itrakonazol	-	-	wrażliwy
Klotrimazol	-	-	wrażliwy
Nystatyna	-	-	wrażliwy
Tiokonazol	-	-	wrażliwy
Ketokonazol	-	-	wrażliwy
Ekonazol	-	-	wrażliwy
Flukonazol	-	-	oporny
Pimarycyna	-	-	oporny
Natamycyna	-	-	słabo wrażliwy

mielosupresji. W odstępach ok. 1,5 miesiąca wykonywano kontrolne badania biochemiczne surowicy celem oceny stanu nerek i wątroby, a przed każdym podaniem epirubicyny – badanie EKG celem oceny czynności elektrycznej serca. W czasie całego leczenia dwukrotnie odnotowano objawy mielosupresji 2. stopnia (8) objawiającej się gorączką neutropeniczną około tygodnia po podaniu epirubicyny. W celu zapobieżenia wtórnym zakażeniom podawano ceftriakson (Biotrakson; 30 mg/kg/dzień iv. przez 5-6 dni) i płyny (Solutio Ringeri 30 ml/kg/dzień iv.). Dwukrotnie także wystąpiły objawy biegunki ze śladami krwi, która ustąpiła po leczeniu tylozyną (Biotyl; 5 mg/kg dziennie im.) i loperamidem (Loperamidum; 0,2 mg/kg co 8 godzin p.o.), a będącej zapewne wynikiem zapalenia jelita grubego jako efektu ubocznego działania epirubicyny. Wystąpienie działań ubocznych chemioterapii skutkowało każdorazowo opóźnieniem podania następnej dawki leku cytostatyycznego o 3-7 dni. Po 25. tygodniu leczenia, wobec utrzymywania się remisji całkowitej procesu nowotworowego i bardzo dobrego stanu ogólnego psa, zakończono chemioterapię. Co miesiąc wykonywano kontrolne badanie kliniczne, badanie morfologiczne krwi i biochemiczne surowicy. Po 4 miesiącach od zakończenia podawania leków cytostatyycznych zaobserwowano niewielkie powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych i niewielki śluzowo-ropny wypływ z nosa, przy czym stan ogólny psa nie budził zastrzeżeń.

Kontrolne badania krwi i rtg klatki piersiowej nie wykazały nieprawidłowości. Po kolejnych 10 dniach w ciągu kilkunastu godzin rozwinęła się duszność, nasilony wypływ śluzowo-ropny z nosa, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych obwodowych. Podanie zwierzęciu deksametazonu (Dexaven; 8 mg im.) spowodowało znaczne złagodzenie objawów klinicznych. Wykonano zdjęcie rtg klatki piersiowej, na którym ujawniono zaciemnienia o cechach pęcherzykowych zlokalizowane w doczaszkowych i doogonowych polach płuc, szczególnie w kącie sercowo-przeponowym, odcinkowo bronchogram powietrzny, cechy zmniejszenia powietrzności pól przednich i tylnych płuc bez cech powiększenia węzłów chłonnych śródpiersiowych, tchawiczo-oskrzelowych i mostkowych. Obraz rtg sylwetki serca był bez uchwytnej zmian, rysunek naczyniowy płuc nieposzerzony. Obraz radiologiczny odpowiadał zmianom zapalnym o charakterze pęcherzykowym. Obraz krwi obwodowej wskazywał na intensywny stan zapalny (tab. 1, bad. 6). Zastosowano marbofloksacyne (Marbocyl 10; 2 mg/kg dziennie sc.), chlorowoderek fenspirydu (Eurespal; 4 mg/kg dziennie p.o.), chlorowoderek bromheksyny (Flegamina; 4 mg 3 razy dziennie p.o.), co jednak nie spowodowało złagodzenia objawów klinicznych. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykonanym po 2 tygodniach nie stwierdzono zmian w porównaniu do badania poprzedniego. Wykonano biopsję cienkoigłową powiększonych węzłów chłonnych, a wynik badania cytopatologicznego potwierdził obecność chłoniaka centroblastycznego z dominacją komórek małych. Obraz kliniczny odpowiadał więc w dużym stopniu objawom obserwowanym rok wcześniej i pozwalał na postawienie rozpoznania wznowy chłoniaka.

Wobec bardzo dobrej reakcji na zastosowane rok wcześniej leczenie podczas pierwszego rzutu choroby, zdecydowano o ponownym zastosowaniu schematu chemioterapii Madison-Wisconsin (tab. 3). Już po pierwszym tygodniu leczenia wszystkie objawy kliniczne choroby ustąpiły, a w badaniu radiologicznym nie stwierdzano cech ograniczenia powietrzności płuc. Leczenie prowadzone wg przedstawionego programu nie było istotnie zaburzone przez bardzo rzadko występujące działania uboczne chemioterapii. W poprzednim cyklu leczenia pies otrzymał już 4 dawki antybiotyku antracyklinowego (epirubicyny), dlatego w bieżącym cyklu podano jeszcze dwie dawki tego leku (Farmorubicin), a następnie zamieniono go na mitoksantron (Mitoxantrone; 5 mg/m² iv.). W 25. tygodniu leczenia nadal utrzymywała się całkowita remisja procesu nowotworowego. Ponieważ prowadzony wówczas cykl chemioterapii był już leczeniem wznowy o gwałtownym rozwoju, zdecydowano o kontynuowaniu chemioterapii, wydłużając okresy między podaniami leków cytostatyycznych do 3 tygodni.

Leczenie kontynuowano aż do wystąpienia kolejnej wznowy. Pies został poddany eutanazji 33 miesiące od rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. Warto zaznaczyć, że poziom życia psa nie odbiegał od poziomu życia zwierząt zdrowych.

Omówienie

Chłoniak (chłoniak złośliwy, chłoniakomięsak) jest jednym z najczęstszych nowotworów psów. Ryzyko zachorowania szacowane jest obecnie na 114 nowych przypadków na 100 000 psów populacji (2). Rozwój chłoniaków jest wynikiem rozrostu nowotworowego komórek limfoidalnych, który może pierwotnie dotyczyć każdego narządu zawierającego tkankę chłonną. Najczęściej choroba związana jest z powiększeniem węzłów chłonnych obwodowych, na ogół w różnych okolicach ciała, aczkolwiek spotyka się niekiedy rozrost w pojedynczym węzle lub węzłach danego obszaru ciała (5). Zajęcie narządów mięsnych, jak wątroby czy śledziony, związane jest na ogół z rozwojem procesu nowotworowego. Lokalizacje pozawęzłowe chłoniaków są dość rzadkie u psów. W rozpoznaniu różnicowym chłoniaków psów uwzględniane są zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, inwazje pasożytnicze oraz choroby autoimmunologiczne (7). Rozpoznanie możliwe jest dzięki: badaniom cytopatologicznym lub histopatologicznym materiału z tkanki chłonnej, badaniom immunohistochemicznym, badaniom ultrasonograficznym i radiologicznym jamy brzusznej oraz klatki piersiowej, a także na podstawie badania szpiku kostnego. Zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej mogą ujawnić powiększenie węzłów chłonnych śródpiersiowych lub tchawiczo-oskrzelowych, masy w śródpiersiu, nacieczenie tkanki płucnej lub płyn w jamie opłucnej (6). Nielezione chłoniaki w większości przypadków w ciągu 1-2 miesięcy doprowadzają do śmierci zwierząt. Metodą z wyboru leczenia chłoniaków jest chemioterapia onkologiczna.

Wyleczenie udaje się osiągnąć stosunkowo rzadko, tj. w 10-15% przypadków (3), jednak stosowanie leków cytostatycznych na ogół na 10-12 miesięcy likwiduje objawy chorobowe i pozwala na prowadzenie prawie normalnego życia.

Przedstawiony przypadek wydaje się istotny z kilku powodów. Przebieg kliniczny choroby był stosunkowo nietypowy, stąd bardzo długi, prawie trzymiesięczny, począwszy od wystąpienia pierwszych objawów posmutnienia, proces diagnostyczny. Objawy ze strony układu oddechowego mogły nasuwać podejrzenie innych, bardziej niż proces nowotworowy, prawdopodobnych przyczyn choroby, jak chociażby zakażenia bakteryjne czy grzybica układowa. W pierwszej wykonanej biopsji cienkoigłowej pobrano materiał z węzłów chłonnych tylko podżuchwowych, a więc węzłów zawsze zawierających komórki reakcji zapalnej z rączy zbierania chłonki z terenu jamy ustnej, obszaru bytowania licznych szczepów bakterii. Pobranie próbek z węzłów chłonnych ulegających w swej środkowej części martwicy, w wyniku intensywnego rozrostu nowotworowego i zakażonych z terenu jamy ustnej, doprowadziło do uzyskania materiału zawierającego głównie gruz komórkowy. Kolejnym, interesującym aspektem procesu diagnostycznego były obrazy radiologiczne klatki piersiowej wskazujące na ciężkie zapalenie płuc. Wykonane badanie bronchoskopowe wg standardowego schematu (1) pozwoliło na ujawnienie przyczyny procesu chorobowego, zarówno populacji komórek nowotworowych w wydzielinie z drzewa oskrzelowego, jak i mieszanego zakażenia bakteryjno-grzybiczego oskrzeli ze skomplikowanym dla klinicysty profilem oporności na leki (tab. 2), który znacznie utrudniał postępowanie lecznicze i pogarszał rokowanie. Umiejscowienie rozrostu chłoniaka w nietypowych miejscach kwalifikowane jest na ogół do V stopnia zaawansowania klinicznego choroby (4). Rozpoznanie procesu nowotworowego mogło nastą-

pić wcześniej dzięki wykonaniu biopsji cienkoigłowej z węzłów chłonnych różnych okolic ciała czy różnych narządów. W takim wypadku nie wykazano by jednak ciężkiego, mieszanego zakażenia płuc, a wprowadzenie silnie immunosupresyjnego leczenia cytostatycznego, bez eliminacji drobnoustrojów doprowadziłoby zapewne do uogólnienia zakażeń.

Z uwagi na wystąpienie gwałtownej wznowy procesu nowotworowego szanse na całkowite wyleczenie były bardzo małe, jednakże prawie trzyletni czas przeżycia pacjenta przy braku jakichkolwiek oznak choroby nowotworowej i jakością życia nie odbiegającą od psów zdrowych był całkowicie satysfakcjonujący dla lekarza i właściciela psa.

Piśmiennictwo

1. Creeve K. E.: Airway evaluation and flexible endoscopic procedures in dogs and cats: laryngoscopy, transtracheal wash, tracheobronchoscopy, and bronchoalveolar lavage. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2009, 39, 869-880.
2. Dobson J. M., Samuel S., Milstein H., Rogers K., Wood L.: Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2002, 43, 240-246.
3. Moore A. S., Ogilvie G. K.: Lymphoma, [w:] Ogilvie G. K., Moore A. S.: *Managing the canine cancer patient. A practical guide to compassionate care.* Veterinary Learning System 2006, s. 329-358.
4. North S., Banks T.: Tumors of the haemolymphatic system, [w:] North S., Banks T.: *Small Animal Oncology. An introduction.* Saunders Elsevier 2009, s. 225-236.
5. Sapieryński R., Micuń J., Jagielski D., Jurka P.: Cytopathology of canine lymphomas (100) cases. *Pol. J. Vet. Sci.* 2010, 13, 661-668.
6. Starrak G. S., Berry C. R., Page R. L., Johnson J. L., Thrall D. E.: Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 1997, 38, 411-418.
7. Vail D. M., Young K. M.: Canine lymphoma and leukemia, [w:] Withrow J. W., Vail D. M.: *Small Animal Clinical Oncology.* Saunders Elsevier 2007, s. 699-733.
8. Veterinary Co-operative Oncology Group – Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.0. *Vet. Comp. Oncology* 2004, 2, 195-213.

Adres autora: dr Dariusz Jagielski, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa; e-mail: kcmzk@sggw.pl